Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
( Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini )

# DIE PLASMAAMINOSÄUREN NACH EINER AMINOSÄURE- UND GLUCOSEINFUSION BEI NORMALGEWICHTIGEN, KACHEKTISCHEN UND ADIPÖSEN VERSUCHSPERSONEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

KURT WILLI KOCH
aus Ewersbach

Marburg/Lahn 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
( Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini )

# DIE PLASMAAMINOSÄUREN NACH EINER AMINOSÄURE- UND GLUCOSEINFUSION BEI NORMALGEWICHTIGEN, KACHEKTISCHEN UND ADIPÖSEN VERSUCHSPERSONEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

KURT WILLI KOCH

aus Ewersbach

Marburg/Lahn 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 16. 6. 1978
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Fr. Neurath
Referent: Prof. Dr. H. G. Knauff
Correferent: Prof. Dr. med. H. Gerdes

Meiner Familie gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0024

INHALTSVERZEICHNIS


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Einführung und Problemstellung | 1 |
| 2. | Methodik und Untersuchungsmaterial | 4 |
| 2.1. | Versuchspersonen | 4 |
| 2.2. | Infusionslösungen | 7 |
| 2.3. | Versuchsdurchführung | 10 |
| 2.4. | Aufbereitung des Untersuchungsmaterials | 12 |
| 2.5. | Analyse | 13 |
| 2.5.1. | Aufbau und Arbeitsweise des Aminosäure-autoanalysators | 13 |
| 2.5.2. | Durchführung und Auswertung der Analysen | 16 |
| 3. | Ergebnisse | 19 |
| 3.1. | Ergebnisse der klinischen Untersuchungen | 19 |
| 3.1.1. | Vergleich von essentiellen und nichtessentiellen AS | 27 |
| 3.1.2. | Vergleich der ketoplastischer und glucoplastischer AS | 28 |
| 3.2. | Statistische Auswertung | 32 |
| 3.2.1. | Verteilungsanalyse | 32 |
| 3.2.2. | Discriminanzanalyse | 36 |
| 3.2.3. | Transferraten | 43 |
| 3.2.3.1. | Bestimmung der Transferraten | 43 |
| 3.2.3.2. | Ergebnisse der Transferratenbestimmungen | 45 |
| 4. | Klinische Beobachtungen bei parenteraler Anwendung von AS-Lösungen | 50 |
| 5. | Diskussion | 52 |
| 6. | Zusammenfassung | 60 |
| 7. | Tabellen und Abbildungen | 65 |
| 8. | Literaturverzeichnis | 76 |

## Begriffe und Abkürzungen

Die folgenden Begriffe werden im Text zum Teil als Abkürzungen oder in Synonymen wiedergegeben:

AS = Aminosäure (n)
EZ = Ernährungszustand
KG = Körpergewicht in Kilogramm
NORMALE = Normalgewichtige (Normalgewicht berechnet nach der Broca-Formel)
NG = Normalgewicht (nach Broca)
TF = Transferraten

Im übrigen werden nur in der medizinischen Literatur allgemein gebräuchliche Abkürzungen verwendet.

## 1. EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Verwertbarkeit parenteral zugeführter Aminosäuren wurde bisher geprüft, indem man Aminosäureinfusionslösungen mit unterschiedlichen AS-Mustern sowohl allein als auch zusammen mit anderen Kalorienträgern wie Laevulose, Glucose und Fettemulsionen zuführte. Meistens geschah dies an stoffwechselgesunden Versuchspersonen (Lit.: 7, 10, 12, 18, 22, 26, 30, 48, 49, 51, 52, 53, 59, 86).
Patienten, die enteral nicht ernährt werden konnten, z.B. nach gastroenterologischen Operationen, wurden und werden auch heute noch in erheblichem Umfang und über längere Zeiträume mit Aminosäurelösungen verschiedenster Zusammensetzung und unterschiedlichen Kaloriengehalts parenteral ernährt. Dabei kam es oftmals zu einer beträchtlichen Abnahme des Körpergewichtes. Zum großen Teil ist dafür der Abbau körpereigener Proteine verantwortlich. Durch die parenterale Zufuhr freier AS konnte dies manchmal nicht ganz verhindert werden, auch wenn gleichzeitig für ein ausreichendes Kalorienangebot, z.B. in Form von Glucose, gesorgt wurde (Lit.: 17, 18, 19, 21, 49, 51, 52, 53, 65, 70).
Manche Untersucher haben geprüft, ob durch die Änderung der AS-Zusammensetzung der Infusionslösungen günstigere Ergebnisse zu erzielen sind (Lit.: 44, 49, 51, 52, 53).
Da wir nach früheren Versuchen davon ausgehen konnten, daß dies mit einer von Knauff und Mitarb. angegebenen AS-Lösung am besten bisher gelungen ist, haben wir diese zur Durchführung unserer Versuche benutzt.

In unserer Arbeit sollte nun untersucht werden,

1. ob diese AS-Lösung nach Infusion von Personen in unterschiedlichem Ernährungszustand gleich gut verwertet werden kann und ob die pro Zeiteinheit zugeführte AS-Menge bei Patienten in unterschiedlichem EZ demgemäß verschieden sein sollte;

2. ob überhaupt eine Beziehung zwischen dem Ernährungszustand und dem Spiegel der freien Plasmaaminosäuren besteht und ob daher Patienten in verschiedenem EZ am besten mit AS-Lösungen differenter Zusammensetzung ernährt werden bzw. ob sich bestimmte AS identifizieren lassen, die je nach dem EZ in vermehrter oder verminderter Menge zugeführt werden sollten;

3. ob der relative Anteil ganzer AS-Gruppen im Plasma möglicherweise bei verschiedenen Personengruppen abweicht. Es könnten hier z.B. essentielle oder nichtessentielle, keto- oder glucoplastische AS in anderer Relation vorliegen als beim Durchschnitt. Dies könnte entweder bereits nüchtern erkennbar sein, oder aber sich erst nach der Infusion einer AS-Lösung zeigen;

4. ob schließlich je nach EZ spezifisch zusammengesetzte AS-Lösungen zur Substitutionstherapie zu fordern sind, die auf die je nach EZ eventuell veränderten Stoffwechselbedingungen abgestimmt sind.

Daher interessierte besonders, wie weit die nach AS-Zufuhr sichtbaren Veränderungen des AS-Spiegels im Plasma sich durch eine gleichzeitige Infusion von Glucose modifizieren lassen. Auch dies war für Personen in unterschiedlichem Ernährungszustand zu prüfen.

Schließlich sollte geprüft werden, ob sich die nach dem Körpergewicht zusammengestellten Gruppen von kachektischen, normalgewichtigen und adipösen Versuchspersonen allein durch Kenntnis ihrer Plasma-AS-Spiegel sowie durch ihr Verhalten nach einer AS-Infusion mit und ohne Glucosegabe unterscheiden lassen. Es war also zu fragen, ob eine so deutliche Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem AS-Spiegel im Plasma besteht, daß dadurch eine Auftrennung der Probanden gelingt.

Eine direkte Beurteilung der Utilisationsrate der zugeführ-

ten AS ist leider nicht möglich (vgl. Lit.: 17, 18, 19, 49, 51, 52, 53). Als Indikator für eine mehr oder weniger große Utilisation kann das Verhalten der AS im Plasma benutzt werden. Wir haben ebenfalls versucht, durch die genaue Beobachtung der Plasma-AS-Spiegel Aufschluß über deren Utilisation zu erhalten.

Es sollte jedoch auch geprüft werden, ob sich die mit der Bestimmung der AS-Spiegel im Plasma und deren einfachem, graphischem oder rechnerischem Vergleich erzielten Ergebnisse auch durch ein spezielles mathematisches Verfahren, nämlich der Berechnung des AS-Transfers bestätigen lassen. Hierbei wird die AS-Aufnahme ins Gewebe an Hand von Clearanceberechnungen direkt ermittelt. Es war also zu untersuchen, ob der AS-Transfer irgendeiner oder auch bestimmter AS je nach dem Ernährungszustand der untersuchten Personen unterschiedliche Verhaltensweisen zeigt.

## 2. METHODIK UND UNTERSUCHUNGSMATERIAL

### 2.1. VERSUCHSPERSONEN

Die Infusionen wurden an jeweils fünf Personen bei drei Gruppen durchgeführt; insgesamt n = 15 Personen. Wir hatten zwar ursprünglich in einzelnen Gruppen mehr als fünf Patienten untersucht, haben aber aus Gründen der statistischen Vergleichbarkeit nur jeweils fünf Patienten in jeder Gruppe berücksichtigt. Durch eine vorherige statistische Berechnung hatten wir ermittelt, daß diese Zahl zur Berücksichtigung der Variationsbreite und der methodischen Fehlerbreite zur Erzielung spezifischer Ergebnisse ausreicht.

In der nachstehenden Tabelle 1 sind die wichtigsten Angaben zu jeder untersuchten Person wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Normalgewicht (berechnet nach der Formel: Körpergröße - 100 = Normalgewicht) aufgeführt. Die einzelnen Personen sind fortlaufend numeriert und die Gruppen in der Reihenfolge Normalgewichtige (Nr. 1 - 5), Kachektische (Nr. 6 - 10) und schließlich Adipöse (Nr. 11 - 15) hintereinandergereiht. In der letzten Spalte dieser Tabelle sind die Abweichungen des tatsächlichen Körpergewichtes jedes einzelnen Patienten von seinem errechneten Normalgewicht in Prozent angegeben.

Bei allen zu unseren Untersuchungen ausgewählten Personen wurde der Gesundheitszustand durch übliche laborchemische Untersuchungen überprüft. Die Werte für BSG, Hb, HK, SGOT, LDH, CPK, alk. Phosphatase, Amylase sowie Blutbild und Serumeiweiß lagen bei allen Versuchspersonen im Normbereich.

Tabelle 1

| Pat. | Alter | Geschl. | KG | K-Größe (in cm) | NG | Abweichung vom NG in % | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 42 | m | 76,3 kg | 174,0 | 74,0 kg | + 3,10 % | |
| 2 | 21 | m | 64,6 kg | 174,0 | 74,0 kg | -12,70 % | |
| 3 | 31 | w | 62,1 kg | 161,5 | 61,5 kg | + 0,97 % | |
| 4 | 66 | w | 59,5 kg | 152,0 | 52,0 kg | +14,42 % | $\bar{x}_1$ = |
| 5 | 24 | m | 78,0 kg | 183,5 | 83,5 kg | - 6,58 % | - 0,79 % |
| 6 | 18 | w | 43,1 kg | 160,0 | 60,0 kg | -28,16 % | |
| 7 | 74 | m | 54,0 kg | 177,0 | 77,0 kg | -29,87 % | |
| 8 | 71 | m | 40,2 kg | 159,0 | 59,0 kg | -31,86 % | |
| 9 | 55 | w | 36,6 kg | 162,5 | 62,5 kg | -41,44 % | $\bar{x}_2$ = |
| 10 | 46 | w | 36,1 kg | 156,0 | 56,0 kg | -35,53 % | -33,37 % |
| 11 | 25 | m | 92,5 kg | 178,0 | 78,0 kg | +18,58 % | |
| 12 | 44 | m | 132,3 kg | 186,0 | 86,0 kg | +53,83 % | |
| 13 | 72 | m | 83,5 kg | 160,0 | 60,0 kg | +39,16 % | |
| 14 | 60 | w | 82,9 kg | 165,0 | 65,0 kg | +27,53 % | $\bar{x}_3$ = |
| 15 | 65 | w | 71,3 kg | 159,0 | 59,0 kg | +20,84 % | +32,0 % |

$\bar{x}_1$, $\bar{x}_2$, $\bar{x}_3$ = statistisches Mittel der Abweichung vom NG in %

NORMALGEWICHTIGE

Obwohl an Normalgewichtigen schon viele Untersuchungen vorgenommen wurden (Lit.: 22, 23, 24, 44, 48, 49, 52, 53, 67), mußte diese Personengruppe von uns ebenfalls untersucht werden, denn unsere Versuchsbedingungen stimmten nicht mit denen früherer Untersucher überein.
Die Normalen dienten allerdings im Zusammenhang mit unserer Fragestellung nicht nur als Vergleichskollektiv, sondern auch zur Gewinnung von Grunderkenntnissen bei unseren Untersuchungen.

Das mittlere Körpergewicht aller fünf Personen dieser Gruppe betrug 68,1 kg ($\bar{x}$ vom KG) und die mittlere Abweichung vom Normalgewicht - berechnet nach der Broca-Formel $\bar{x}_1 = - 0,79$ %. Das Körpergewicht aller zu Normalgewichtigen gerechneten Personen schwankte im Bereich von $\pm$ 15 % Abweichung vom NG.

KACHEKTISCHE

Hier wurden von uns Personen ausgewählt, deren Körpergewicht deutlich unter der Norm lag, nämlich um mindestens 25 % und mehr. Die mittlere Abweichung vom NG betrug bei dieser Gruppe $\bar{x}_2 = - 33,37$ % bei einem mittleren KG von $\bar{x} = 42,0$ kg.
Eine Kachexie durch organische Ursachen wurde in allen Fällen ausgeschlossen. Alle Patienten dieser Gruppe befanden sich ausschließlich wegen ihres stark reduzierten Ernährungszustandes in klinischer Behandlung.

ADIPÖSE

Die hier ausgewählten fünf adipösen Personen befanden sich zur Gewichtsreduzierung durch eine überwachte Diät in stationärer Behandlung. Endokrine Erkrankungen oder andere organische Ursachen für ihr deutliches Übergewicht konnten ausgeschlossen werden.
Das mittlere KG in dieser Gruppe betrug 92,51 kg. Das entspricht einer mittleren Abweichung von $\bar{x}_3 = + 32,0$ % vom Normalgewicht.

## 2.2. INFUSIONSLÖSUNGEN

Wir verwendeten eine nach früheren Angaben von H. G. Knauff und Mitarbeitern zusammengestellte Aminosäurelösung, mit dem Handelsnamen "Amino-plasmal LX - 10", die zwanzig verschiedene AS in der L - Form enthält, mit einem Gesamtstickstoffgehalt von 16,06 g/l. Die genauere Zusammensetzung dieser Infusionslösung ergibt sich aus der Tabelle 2. Diese AS-Lösung wurde am ersten Versuchstag allein infundiert.

Am darauffolgenden zweiten Versuchstag wurde simultan zu dieser AS-Lösung eine 20 %ige Glucoselösung gegeben, die 200 g Glucose pro Liter mit einem Caloriengehalt von 820 kcal enthielt.

Tabelle 2

Zusammensetzung der verwendeten AS-Lösung

Handelsname: AMINOPLASMAL LX - 10
Hersteller: B. Braun-Melsungen, Reg. Nr.: 48548

| | |
|---|---|
| L-Isoleucin | 5,10 g |
| L-Leucin | 8,90 g |
| L-Lysin x HCL | 7,00 g |
| L-Methionin | 3,80 g |
| L-Phenylalanin | 5,10 g |
| L-Threonin | 4,10 g |
| L-Tryptophan | 1,80 g |
| L-Valin | 4,80 g |
| L-Arginin | 9,20 g |
| L-Histidin x HCL | 7,00 g |
| L-Glycin | 7,90 g |
| L-Alanin | 13,70 g |
| L-Prolin | 8,90 g |
| L-Asparaginsäure | 1,30 g |
| L-Asparagin | 3,30 g |
| L-Cystin | 0,50 g |
| L-Glutaminsäure | 4,60 g |
| L-Ornithin x HCL | 3,20 g |
| L-Serin | 2,40 g |
| L-Tyrosin | 1,30 g |
| Xylit | 100,00 g |
| Natriumacetat x 3 $H_2O$ | 3,13 g |
| Kaliumacetat | 2,45 g |
| Magnesiumacetat x 4 $H_2O$ | 0,56 g |
| Natriumhydroxid | 1,00 g |
| Aqua pro injectione | ad 1000 ml |

---

Weiterhin sind in der AS-Lösung enthalten:

| Elektrolyte: | mval/l |
|---|---|
| $Na^+$ | 48 |
| $K^+$ | 25 |
| $Mg^{++}$ | 5 |
| $Acetat^-$ | 53 |
| $Cl^-$ | 90 |
| Gesamtstickstoffgehalt | 16,06 g |
| -Aminostickstoffgehalt | 11,56 g |
| Gesamtcaloriengehalt | 800 kcal |

Alle in Tabelle 2 gemachten Angaben beziehen sich auf einen Liter Infusionslösung.

## 2.3. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Allen Versuchspersonen wurden an zwei, möglichst aufeinanderfolgenden Tagen einmal die Aminosäurelösung allein und am zweiten Tag die gleiche AS-Lösung unter gleichzeitiger Caloriengabe in Form von Glucose infundiert.

Dosierung:

Die Infusionsmenge an Aminosäuren wurde - wie auch schon in früheren Versuchen von Knauff und Mitarbeitern - so dosiert, daß eine Gesamtzufuhr von 160 mg Stickstoff pro kg Körpergewicht erreicht wurde. Dies entspricht einer Eiweißzufuhr von einem Gramm pro Kilogramm Körpergewicht (vgl. Lit.: 49, 51, 52, 53, 58).
Zunächst wurde die so berechnete Menge an AS jedem Patienten über einen Zeitraum von vier Stunden infundiert. Am zweiten Versuchstag wurde dieselbe Menge an AS-Lösgung dann mit einer nach Calorien berechneten eineinhalbfachen Menge einer 20 %igen Glucoselösung gleichzeitig und über die gleiche Versuchsdauer gegeben. Dadurch erreichten wir eine zusätzliche Calorienzufuhr, die 6,15 kcal/kg Körpergewicht entsprach.

### 2.3.1. Erster Versuchstag - Nur AS-Zufuhr

Die nüchternen Versuchspersonen wurden morgens vor Beginn der Infusion gewogen. Nach diesem so festgestellten Körpergewicht wurde anschließend die zu infundierende AS-Menge berechnet.
Morgens früh um acht Uhr wurde eine Infusionskanüle in eine Unterarmvene geschoben und noch vor dem Anlegen der Infusion daraus etwa 15 ml Vollblut entnommen. Erst dann wurde die Infusion angeschlossen und die vorher je nach der zu infundierenden AS-Menge für die Gesamtdauer der Infusion berechnete Tropfgeschwindigkeit eingestellt.

In Zeitabständen von 15 Minuten wurde diese überprüft und gegebenenfalls reguliert. So konnten wir eine gleichmäßige Infusionsgeschwindigkeit über den gewählten Zeitraum von vier Stunden einhalten. Die zuvor entnommene Blutprobe wurde direkt nach Infusionsbeginn im Labor zur Analyse aufgearbeitet.
Genau nach vier Stunden, also gegen zwölf Uhr mittags, wurde die Infusion beendet und aus einer Unterarmvene des nicht benutzten Armes eine zweite Blutprobe der gleichen Menge mit einer 20 ml Einmalspritze entnommen. Die untersuchten Personen blieben nun noch weitere drei Stunden nüchtern, bis noch die zwei letzten Blutproben - nämlich eine Stunde bzw. drei Stunden nach Infusionsende - abgenommen waren. Gegen 15.oo Uhr waren dann die Infusionen mit einer Nachperiode von genau drei Stunden beendet.

Zweiter Versuchstag - AS- und Glucosezufuhr

Der zweite Untersuchungstag schloß sich, wenn nicht dringende, sonstige klinische Belange dagegen sprachen, direkt an den ersten Versuchstag an. Die Vorbereitungen und die Durchführung der Infusion liefen in der gleichen Weise, wie schon oben beschrieben, ab. Zusätzlich zur wie auch schon am Vortag verabreichten AS-Menge wurde nun noch die nach Calorien berechnete 1,5-fache Menge an Glucose im Beipaß infundiert.
Auch an diesem zweiten Tag wurden den Patienten jeweils vier Blutproben, nämlich nüchtern, direkt nach Infusionsende, eine Stunde und drei Stunden nach Infusion, abgenommen.

## 2.4. AUFBEREITUNG DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

Die an beiden Versuchstagen gewonnenen Blutproben wurden sofort nach Entnahme in einer Zentrifuge bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der so von den zellulären Bestandteilen getrennte Plasmaüberstand im Zentrifugenröhrchen wurde mit einer Eppendorf-Pipette vorsichtig abpipettiert und zum anschließenden Enteiweißen in einen Membranfilter gefüllt. Hierzu verwendeten wir Kollodiummembranfilter (Hersteller: Satorius-Membranfilter, Göttingen). Diese Filter werden in 70 %iger Methanollösung geliefert, eine Stunde vor Benutzung in Aqua bidest gewässert und schließlich mit sterilen Einmaltüchern sauber abgetrocknet.
Erst dann werden sie mittels einer Pipette mit dem gewonnenen Plasma beschickt, in einen Gummimantel eingesteckt, der nur den oberen Teil des Membranfilters umgibt und schließlich so in ein Zentrifugengefäß aus unzerreißlichem Plastikmaterial eingesteckt, daß der Membranfilter selbst nicht mit dessen Wandung in Kontakt kommen kann. Zuletzt werden die Filter noch mit einem Korken verschlossen. So vorbereitet, wurden diese dann vorsichtig über fünfzehn Minuten bei 1000 und dann weitere 90 Minuten bei 2000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Durch dieses Verfahren konnten wir durchschnittlich 2 - 4 ml enteiweißtes Plasma gewinnen. Diese Probe wurde nun noch mit 4 n HCL im Verhältnis 1 : 3 eine Stunde lang bei einer Temperatur von 100° Celsius hydrolysiert, mehrfach mit Aqua bidest gespült und bis zur Trockne eingeengt. Schließlich wurde die so eingetrocknete Probe in einer dem ursprünglichen Plasmavolumen entsprechenden Menge an Aqua bidest gelöst und analysiert. War die Analyse aus Zeitgründen nicht direkt im Anschluß durchführbar, dann wurden die Proben bis zur endgültigen Auswertung bei - 28° C eingefroren. So konnten eine unnötig lange Lagerung und damit auch, obwohl es in der Literatur keinen Anhalt dafür gibt, eventuell auftretende Veränderungen der Proben, z.B. Konzentrationsänderungen einzelner AS, von vorneherein ausgeschlossen werden (Lit.: 21/66/69)

## 2.5 ANALYSE

### 2.5.1. AUFBAU UND ARBEITSWEISE DES AMINOSÄUREAUTOANALYSATORS

Nachstehend sollen Aufbau und Arbeitsweise des Autoanalysators der Firma Technicon kurz beschrieben werden.

Im Prinzip arbeitet dieses Gerät nach der Ionenaustauscherchromatographie, es werden also die jeder AS eigenen sauren bzw. basichen Eigenschaften zur Trennung der im Plasma vorkommenden Aminosäuren ausgenutzt. Dazu wird die Plasmaprobe mit einer Pipette auf die Austauschersäule aufgebracht, mit Stickstoffgas eingepreßt und dann durch ein Puffergemisch mit ständig abfallendem pH von 2,875 bis 8,07, das durch ein angeschlossenes Pumpensystem kontinuierlich befördert wird, langsam eluiert. Im Eluat erscheinen so zuerst die sauren AS, z.B. Asparaginsäure, und zuletzt dann die basichen AS, z.B. Arginin.
Das Eluat wird nun in ein an das Säulenende angeschlossenes Schlauchsystem weitergepreßt, mit gleichbleibender Geschwindigkeit transportiert und mit einem Ninhydringemisch und Stickstoffgas vermischt. In einem Ölbad mit einer Temperatur von 95° C, durch welches das Schlauchsystem geführt wird, erfolgt die Reaktion der einzelnen AS mit dem Farbstoff so spezifisch, daß diese schließlich photometrisch bei einer Wellenlänge von 570 nm quantitativ und qualitativ messbar werden.

Beschreibung im einzelnen

Der von uns zur AS-Analyse benutzte Autoanalysator wird von der Fa. Technicon Instruments Company Ltd. in Chertsey/England hergestellt. Die Auftrennung der AS erfolgt an einer 140 cm langen mit DVB-Harz (Chromo-Beads 125 A) gefüllten und von Wasser umspülten Glassäule mit einer lichten Weite von 6 mm. Der wasserdurchströmte Heizmantel gewährleistet eine gleichmäßige, durch einen angeschlossenen Thermostat regulierte

Temperatur während der gesamten Elutionsdauer.
Der zur Elution von AS notwendige Puffergradient wird in einer Autogradkammer durch die in Tabelle 3 angegebene unterschiedliche Kammerfüllung erreicht. Zur Herstellung der Puffergemische werden zwei Puffer mit einem pH von 2,875 und 8,07, sowie Aqua bidest und Methanol in den unten angegebenen Kombinationen verwendet.
Die beiden Puffer setzten sich zusammen aus:
Puffer pH 2,875: 200 g Natriumcitrat - 2 Hydrat; 834 g Zitronensäure x $H_2O$; 50 ml 2,2 Thioäthanol; 26 ml Brij 35; Aqua bidest ad 1000 ml.
Puffer pH 8,07: 470 g Natriumcitrat - 2 Hydrat; Aqua bidest ad 2000 ml.

Tabelle 3

| | Autogradfüllung: | | | |
|---|---|---|---|---|
| Puffer: | pH 2,875 | pH 8,07 | Aqua b. | Methanol |
| Kammer | | | | |
| 1 | 70 ml | -- | -- | 5 ml |
| 2 | 75 ml | -- | -- | 3 ml |
| 3 | 75 ml | -- | -- | -- |
| 4 | 75 ml | -- | -- | -- |
| 5 | 55 ml | 19 ml | -- | -- |
| 6 | 25 ml | 49 ml | -- | -- |
| 7 | 30 ml | 10 ml | 34 ml | -- |
| 8 | 4 ml | 55 ml | 16 ml | -- |
| 9 | -- | 75 ml | -- | -- |

Die benutzten Puffer und auch das Ninhydrinfarbreagenz wurden von uns selbst - entsprechend den von der Firma Technicon gemachten Angaben - hergestellt. Über Nacht wurden die Puffer in einem Kühlschrank bei + 4° bis + 6° C aufbewahrt und jeden Morgen vor der Wiederverwendung gegen Standardpuffer erneut eingestellt. Jede Woche wurden sowohl neue Puffer als auch neue Ninhydrinlösungen hergestellt, die dann für jeweils vier Analysen ausreichten. Die Autogradkammern wurden mit einem Teflonschlauch an den Analysator angeschlossen. Durch die Zwischenschaltung einer Milton-Roy-Pumpe wurden genau 50 ml Puffer je Stunde mit konstanter Geschwindigkeit in die Harzsäule gepreßt. Dementsprechend traten auch pro Stunde 50 ml Eluat aus dem unteren Ende der Harzsäule aus, welches wiederum über einen angeschlossenen Teflonschlauch durch den Sog einer zwischengeschalteten Proportionierungspumpe in eine Glasspirale weitergefördert wurde. Kurz vor der Einmündung in dieses Mischgefäß wurde über einen Seitenschluß Ninhydrinfarbreagenz zusammen mit Stickstoffblasen, durch die die gesamte durchlaufende Flüssigkeit gleichmäßig fraktioniert wurde, eingeleitet.
Damit nun die Farbreaktionen zwischen den einzelnen AS und Ninhydrin gleichmäßig ablaufen konnten, wurde dieses Mischgefäß in ein Paraffinölbad geleitet, dessen Temperatur von 95° durch einen weiteren Thermostaten reguliert wurde. Das so angefärbte Eluat wurde nun in einer weiteren Glasspirale, die es anschließend durchfloß, auf eine Temperatur von 20° C abgekühlt, von den Stickstoffblasen befreit und in die Durchlaufküvette eines Photometers eingeleitet. Mit diesem Photometer wurde nun automatisch alle vier Sekunden die Extinktion bei einer Wellenlänge von 570 nm gemessen und durch einen angekoppelten Schreiber fortlaufend registriert. Schließlich wurde dann das Eluat durch den von der Proportionierungspumpe erzeugten Sog in einen Ausflußbehälter abgeleitet.

## 2.5.2. DURCHFÜHRUNG UND AUSWERTUNG DER ANALYSEN

Mit einer Eppendorf-Pipette wurden exakt 0,5 ml der Probe auf die Harzsäule aufgebracht. Als Standard zur späteren Berechnung der AS-Konzentrationen wurde anschließend genau 0,1 ml einer 5 mg %igen Norleucinlösung ebenfalls auf die Harzsäule gegeben und sofort mit einem Druck von drei Atmosphären mit Stickstoff in die Säule eingepreßt, solange bis der Flüssigkeitsmeniskus den oberen Rand der Harzsäule gerade erreicht hatte. Jetzt wurde der stickstoffzuführende Schlauch abgenommen, die Elutionssäule bis über die obere Öffnung mit Puffer von pH 2,875 aufgefüllt und luftblasenfrei mit dem pufferführenden Schlauch verschlossen.
Nun wurde die Säule über vierzehneinhalb Stunden bei einer Temperatur von 60° C eluiert.
Nach jeder Elution wurde das DVB-Harz bei 60° C zuerst mit 0,2 n NaOH und anschließend über weitere drei Stunden mit einer Pufferlösung vom pH 2,875 regeneriert.
Die Fläche der vom automatischen Schreiber aufgezeichneten Aminosäurepeaks konnte nun durch ein einfaches numerisches Verfahren, wie von D. W. Pickels und Braunitzer angegeben, berechnet werden. Da die Extinktion vom Schreiber direkt auf logarithmisches Papier geschrieben wurde, ließ sich der eine zur Berechnung notwendige Parameter, nämlich die Halbwertzeit, direkt ablesen. Um nun den zweiten zur Ausrechnung der AS-Konzentration der analysierten Probe notwendigen Parameter zu erhalten, mußten wir die vom Schreiber ausgedruckten Meßpunkte über der Halbwertshöhe auszählen. Aus den so erhaltenen Werten ließ sich dann nach der untenstehenden Gleichung die optische Dichte des gemessenen Ninhydrin-AS-Gemisches leicht ausrechnen:
Halbwertsbreite x Höhe, absolut = optische Dichte (OD)

Da die optische Dichte aber auch vom Reaktionsvermögen des angesetzten Ninhydrins abhängig ist, mußte jede Analyse als

sogenannter "Innerer Standard" Norleucin (0,1 ml einer 5 mg %igen Lösung, entsprechend 0,1906 mikro Mol) zugegeben werden. Norleucin eignet sich hier ganz besonders, weil es als physiologische AS nicht vorkommt.
Dann teilten wir die OD jeder einzelnen AS durch die OD des Norleucins und erhielten so einen Wert Qs, der unabhängig von der Reaktionsstärke des Ninhydringemisches ist. Dieser Qs-Wert wurde nun noch mit einem Faktor Qt, der die unterschiedliche Färbbarkeit der einzelnen AS gegenüber Norleucin berücksichtigt, multipliziert. Die Kenzentration jeder analysierten Aminosäure ergibt sich dann aus folgendem Punkt:

$$Qs \times 2 \times Qt \times 0{,}2 = \text{AS in mikro Mol/ml}$$

Um den Faktor Qt = OD Norleucin dividiert durch die OD der einzelnen AS zu erhalten, wurden Testlösungen mit bekannten mikro Mol Konzentrationen an AS auf die Säule aufgetragen und nach der Analyse in der oben beschriebenen Weise ausgewertet.

Reproduzierbarkeit der Aminosäurebestimmungen

Die Streubreite der Einzelwerte bei den Aminosäureanalysen wurde durch die Berechnung der Standardabweichungen $S^2$ einer mehrmals analysierten Testlösung ermittelt. Die Standardabweichung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \times SAQ$$

wobei n = die Anzahl der Stichproben und
SAQ = die Summe der Abweichungsquadrate aller Meßwerte darstellt.

Dividiert man die Standardabweichung durch die Wurzel aus der Anzahl der Stichproben n, so erhält man den mittleren Fehler des Mittelwertes $\bar{x}$.
In der Tabelle 4 sind die Anzahl der Einzelwerte jeder AS, deren Mittelwert, die Streubreite der Einzelwerte = $S^2$, der mittlere Fehler des Mittelwertes und schließlich dessen Anteil in Prozent angegeben.

Tabelle 4

| AS | n | $\bar{x}$ | S | $S\bar{x}$ | $S\bar{x}$ in % |
|---|---|---|---|---|---|
| Asp | 9 | 1,1238 | 0,1760 | 0,0586 | 5,2 |
| Thr | 8 | 1,0607 | 0,0715 | 0,0252 | 2,4 |
| Ser | 12 | 0,8265 | 0,1754 | 0,0506 | 6,1 |
| Glu | 14 | 1,0616 | 0,1111 | 0,0296 | 1,8 |
| Pro | 11 | 11,2643 | 1,2922 | 0,3896 | 3,5 |
| Gly | 14 | 0,9999 | 0,1309 | 0,0349 | 3,2 |
| Ala | 13 | 1,0881 | 0,0800 | 0,0221 | 2,0 |
| -ABS | 13 | 1,3259 | 0,1054 | 0,0292 | 2,2 |
| Val | 12 | 1,0790 | 0,0450 | 0,0129 | 1,2 |
| Cys | 12 | 1,7758 | 0,0990 | 0,0285 | 1,6 |
| Met | 15 | 1,0099 | 0,0750 | 0,0193 | 1,9 |
| I-Leu | 15 | 1,0542 | 0,0579 | 0,0149 | 1,4 |
| Leu | 15 | 1,0087 | 0,0915 | 0,0236 | 2,3 |
| Tyr | 13 | 1,0350 | 0,1550 | 0,0429 | 4,1 |
| Phe | 8 | 2,4207 | 0,2600 | 0,0916 | 3,8 |
| Orn | 14 | 0,8823 | 0,0570 | 0,0152 | 1,8 |
| Lys | 14 | 1,2866 | 0,1300 | 0,0347 | 2,7 |
| His | 14 | 0,8989 | 0,1065 | 0,0284 | 3,2 |
| Try | 10 | 2,3655 | 0,1432 | 0,0542 | 1,9 |
| Arg | 9 | 1,2180 | 0,1518 | 0,0506 | 4,2 |

# 3. ERGEBNISSE

## 3.1. ERGEBNISSE DER KLINISCHEN UNTERSUCHUNGEN

Die Nüchternwerte aller zwanzig im Plasma bestimmten Aminosäuren bei allen drei Patientengruppen zeigten kein einheitliches Verhalten. Sie streuten bei einigen AS stärker, bei anderen weniger stark.
Bei manchen AS tendierten Kachektische eher zu höheren Nüchternwerten, so z.B. bei Prolin und Glycin (vgl. Abb. 1 + 2, Seite 24), während Adipöse, z.B. bei Tyrosin und Serin eher zu niedrigeren Nüchternwerten tendierten (vgl. Abb. 3 + 4, Seite 24).
Die biologische Schwankungsbreite des nüchtern bestimmten Plasmaspiegels ist aber für alle untersuchten AS zu groß, um klare Unterschiede zwischen den Patientengruppen erkennen zu lassen. Diese Aussage gilt auch für die Nüchternwerte essentieller und nichtessentieller AS der verschiedenen Gruppen.
Nach Infusion der AS-Lösung allein und auch zusammen mit Glucose stiegen die AS-Spiegel im Plasma bei allen Patienten deutlich an. Bei gleichzeitiger Glucosegabe war dieser Anstieg jedoch bei allen Personen jeder Untersuchungsgruppe wesentlich geringer als nach alleiniger Aminosäureinfusion (vgl. Abb. auf den Seiten 24, 25 und 26 und Tab. 9 - 14 auf den Seiten 65 - 70).
Ausnahmen von dieser Regel machten die AS Cystin und Tryptophan, die bei Adipösen höhere Werte aufwiesen, wenn gleichzeitig Glucose verabreicht worden war (vgl. Abb. 3 + 4, Seite 24).
Stets stieg der Spiegel der AS im Plasma bei Adipösen wesentlich steiler an (einzige Ausnahme: Tyrosin, Abb. 17, Seite 26) als bei Normalgewichtigen. Aber auch bei den Adipösen fielen die Anstiege aller AS wesentlich geringer aus, wenn zugleich mit der AS-Lösung Glucose gegeben worden war.

---

Anm.: Die Einzelwerte der AS-Analysen sind in den Tabellen 9 - 14 auf den Seiten 65 - 70 aufgeführt.

Dadurch waren die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen nach gleichzeitiger Glucosezufuhr geringer als nach der Aminosäureinfusion allein.

Bei Kachektischen war der Anstieg der freien AS im Plasma im allgemeinen erheblich geringer als bei den Normalgewichtigen (Ausnahme: Cystin und Prolin, Abb. 3 + 1, Seite 24). Trotz nahezu gleicher Nüchternwerte (vgl. z.B. Abb. 5, 8 + 9) blieben alle AS-Werte mit Ausnahme von Cystin (Abb. 3, Seite 24) nach der AS-Zufuhr bei Kachektischen wesentlich unter denen der Adipösen.
Wurde gleichzeitig Glucose infundiert, so war auch bei kachektischen Personen der Anstieg aller Plasmaaminosäuren, mit Ausnahme von Arginin, geringer als bei alleiniger AS-Zufuhr (vgl. Abb. 5, Seite 24).
Kachektische zeigten also prinzipiell das gleiche Verhalten wie Normalgewichtige oder Adipöse. Auffällig war aber, daß nach simultaner Glucosegabe bei dieser Gruppe für alle untersuchten AS noch niedrigere Anstiege als bei allen anderen Versuchspersonen beobachtet wurden. Deshalb erreichten Kachektische auch in der Regel deutlich geringere AS-Maximalwerte als die Normalgewichtigen oder Adipösen. Ausnahmen konnten wir lediglich bei den AS Glycin und Glutaminsäure, die aber auch schon im Nüchternplasma der kachektischen Personen erhöht waren (vgl. Abb. 2 + 6, Seite 24), finden.
So wurden bei Kachektischen in diesen AS höhere Maximalwerte erreicht, obwohl deren Anstieg nach Infusion gegenüber denen bei Normalen oder Adipösen nicht größer sondern sogar relativ geringer war.

Der Abfall der Plasmaaminosäurespiegel nach Beendigung der Infusion erfolgte bei nahezu allen AS und auch bei allen Versuchspersonen prompt und schnell (vgl. Abb. 2, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14). Jedoch wurden im allgemeinen eine Stunde nach Infusionsende die nüchtern gemessenen

Werte noch nicht wieder erreicht (vgl. z.B. die Abb. 7 + 9).

Bei Normalgewichtigen waren lediglich die Aminosäuren Threonin (Abb. 7), Serin (Abb. 8) und Prolin (Abb. 1) schon nach einer Stunde nach Infusionsende zum Ausgangswert zurückgefallen. Vereinzelt wurden die Nüchternwerte sogar geringfügig unterschritten.

Die Gruppe Kachektischer zeigte in fast allen AS den schnellsten Abfall nach Beendigung der Infusion (vgl. z.B. die Abb. 10, 11 + 12). Dieses Verhalten zeigte sich allerdings am deutlichsten nach der alleinigen AS-Gabe und war nach gleichzeitiger Glucosezufuhr nur in wenigen Fällen zu sehen.
War gleichzeitig zur AS-Infusion Glucose gegeben worden, so erfolgte der Abfall der AS-Spiegel bei allen drei Gruppen beschleunigt. Auffälligerweise war dieses Verhalten auch bei Adipösen sehr deutlich zu sehen, insbesondere wenn man bedenkt, daß diese in fast allen AS die weitaus höchsten AS-Maximalwerte erreichten (vgl. z.B. die Abb. 10, 12, 13 + 15). Bei einigen Patienten wurden schon eine Stunde nach Beendigung der Infusion die Ausgangswerte wieder erreicht oder unterschritten. Als Beispiele dazu seien hier die Aminosäuren Valin, Iso-Leucin, Leucin, Lysin und Histidin (Abb. 11, 12, 13, 10 + 14) angeführt.
Hierin verhielten sich die drei untersuchten Gruppen von Versuchspersonen sehr ähnlich.

Im weiteren Verlauf nach Infusionsende bis zu den Sieben-Stunden-Werten, die drei Stunden nach Infusionsende gemessen wurden, kam es im allgemeinen zu einem weiteren Absinken der AS-Spiegel im Plasma der Versuchspersonen. Die meisten AS sanken etwa bis auf das Niveau der Nüchternwerte, einige jedoch auch noch etwas darunter ab (z.B.

Histidin, Abb. 14).
Auch hierin verhielten sich die drei Gruppen ziemlich einheitlich, so daß klare Unterschiede, zumindest in den nach alleiniger AS-Infusion gemessenen Werten, ohne weiteres nicht zu erkennen waren.
Aber auch wenn simultan Glucose verabreicht worden war, hatte diese keinen erkennbaren Effekt mehr auf die sieben Stunden nach Infusionsbeginn gemessenen AS-Werte. Offenbar war zu diesem Zeitpunkt die Wirkung der Glucosegabe bereits vollständig abgeklungen. Auch wenn die AS-Werte einzelner AS im Plasma nach der gleichzeitigen Glucosegabe bereits vorzeitig, d.h. schon eine Stunde nach Infusionsende, in den Bereich der Ausgangswerte zurückgekehrt waren, so lagen sie auch nach sieben Stunden noch unverändert in diesem Bereich.

Bei Kachektischen lagen die nach alleiniger AS-Zufuhr gemessenen AS-Werte zu diesem Zeitpunkt nur in wenigen Fällen unter den entsprechenden Nüchternwerten; dies war bei den AS Glycin (Abb. 2), Alanin (Abb. 15), Cystin (Abb. 3), Histidin (Abb. 14) und Tryptophan (Abb. 4) der Fall.
Wurde bei Kachektischen aber zur AS-Lösung gleichzeitig Glucose verabreicht, so fanden wir dann bei achtzehn von zwanzig AS erniedrigte Sieben-Stunden-Werte. Ausnahmen machten in diesem Verhalten nur die beiden Aminosäuren Tryptophan (Abb. 4) und Phenylalanin (Abb. 16). Letztere wurde durch die AS-Infusion absichtlich in höherer Konzentration zugeführt, als zur Bilanzierung eigentlich notwendig wäre, weil das schwer lösliche Tyrosin in nicht genügend hoher Konzentration in der Infusionslösung angeboten werden kann und man über ein relativ größeres Angebot an Phenylalanin das niedrige Tyrosinangebot auszugleichen versucht. Wahrscheinlich verläuft aber dieser erhoffte Stoffwechselschritt bei

Kachektischen langsamer, so daß wir unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen auch noch nach sieben Stunden bei diesen Personen einen erhöhten Phenylalaninspiegel nachweisen konnten.

Die Bedeutung, die den oben geschilderten Verhaltensweisen der verschiedenen Gruppen und der verschiedenen Aminosäuren zukommt, wird in der Diskussion noch näher besprochen.

In den folgenden Abbildungen ist die Gruppe der Normalgewichtigen mit gestrichelter Linie, die Gruppe der Kachektischen mit dünner Linie und die Gruppe der Adipösen mit fetter Linie dargestellt.

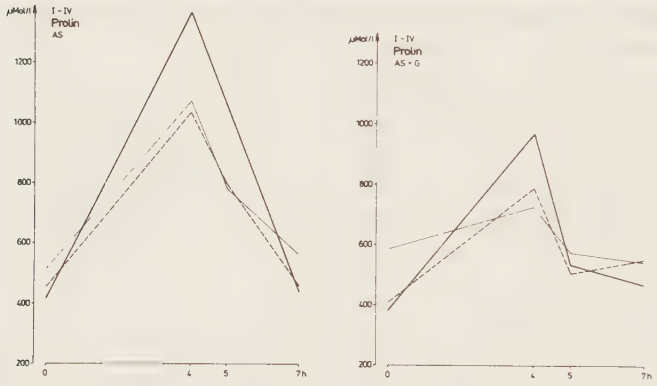



Abb. 1

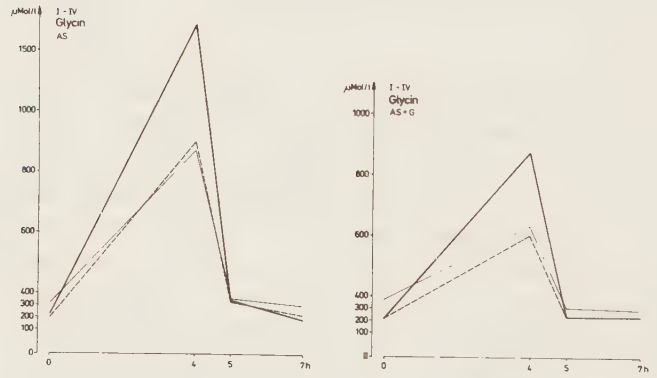



Abb. 2

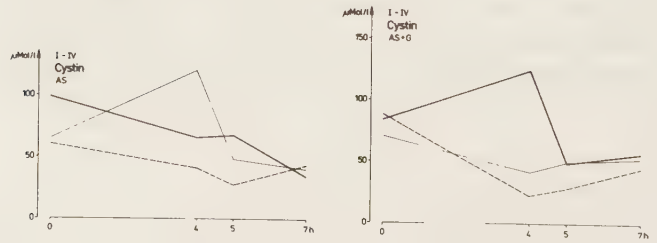



Abb. 3

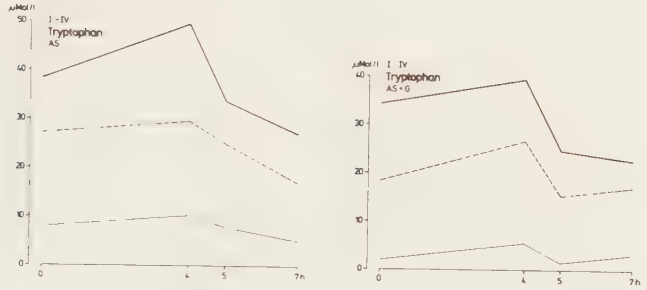



Abb. 4

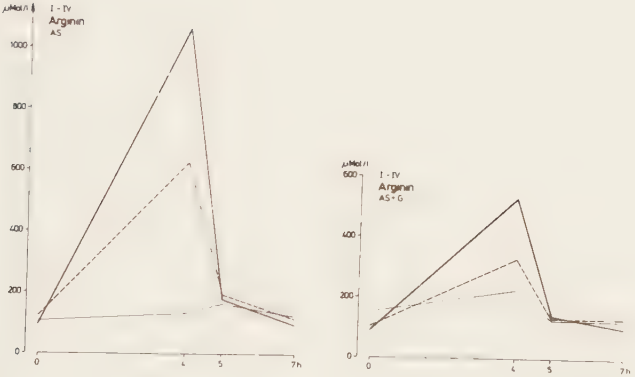



Abb. 5

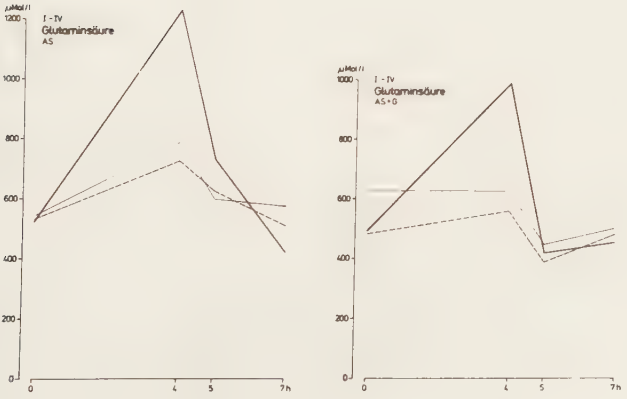



Abb. 6

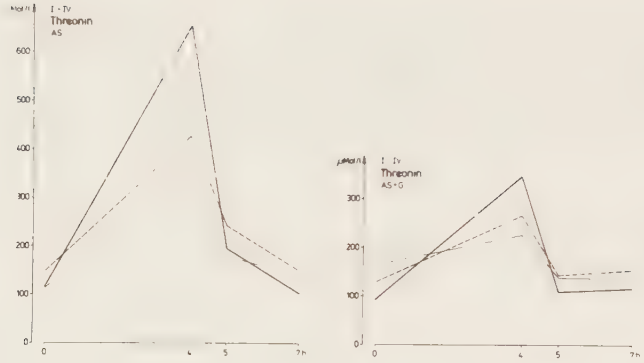



Abb. 7

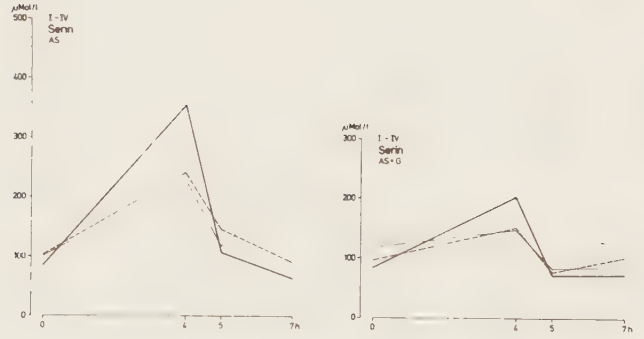



Abb. 8

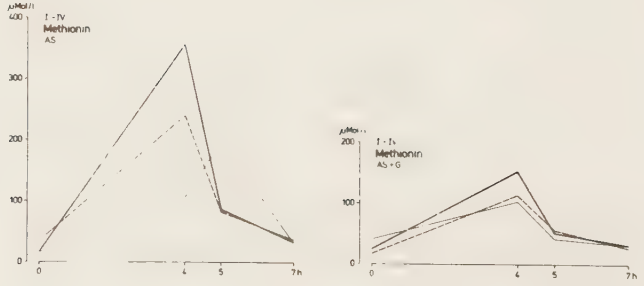



Abb. 9

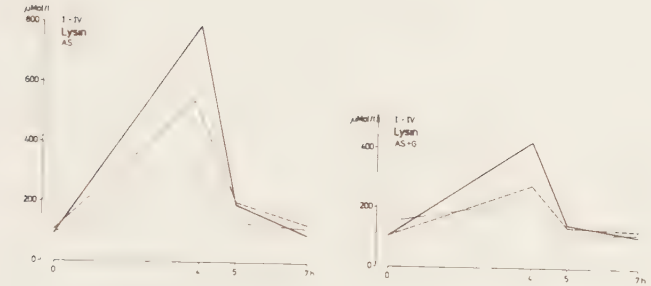



Abb. 10

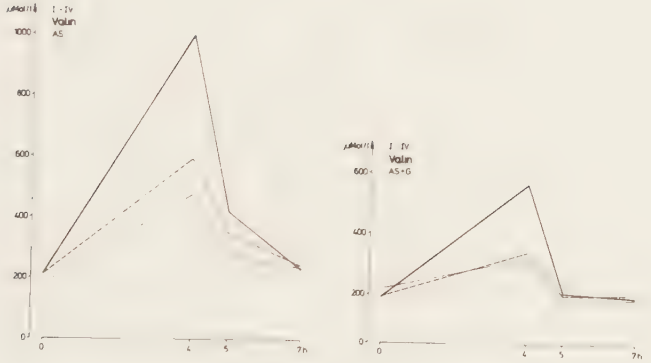



Abb. 11

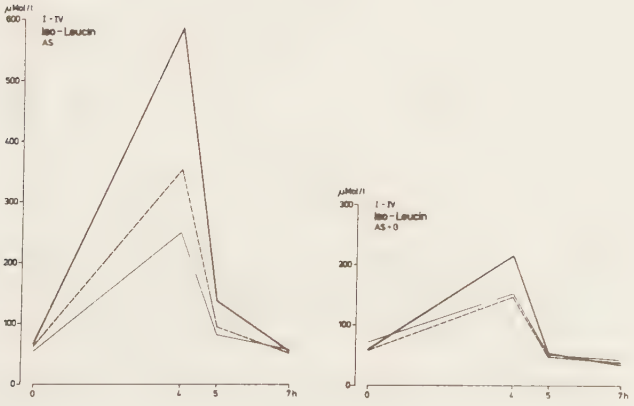



Abb. 12

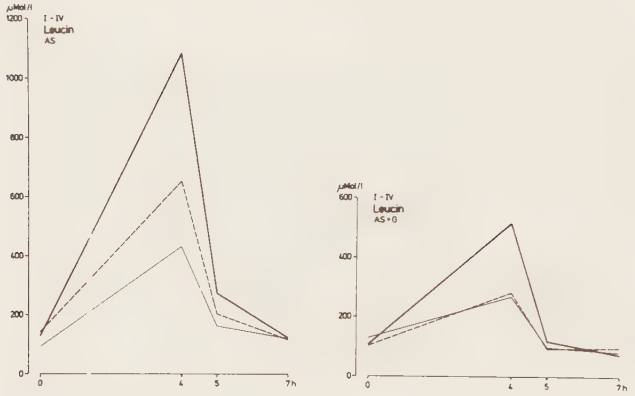



Abb. 13

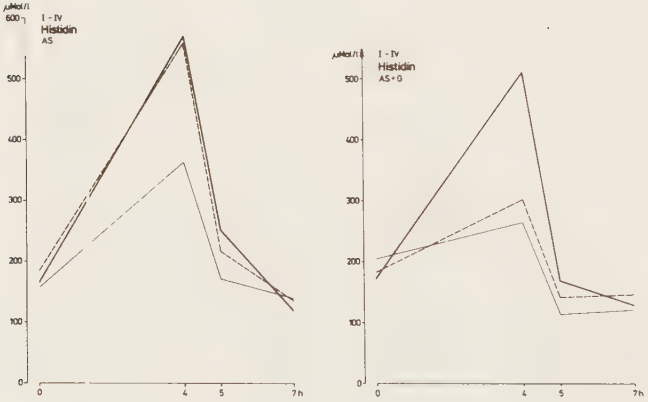



Abb. 14

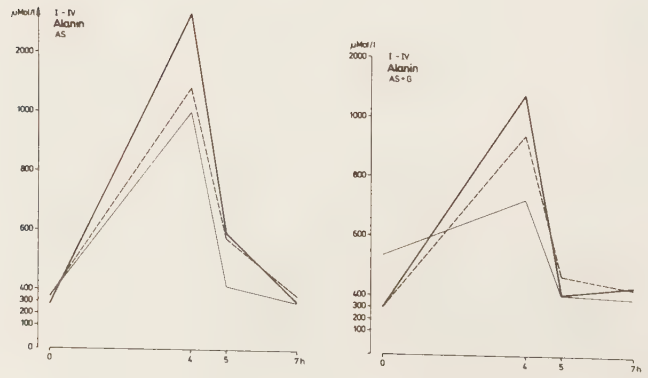



Abb. 15

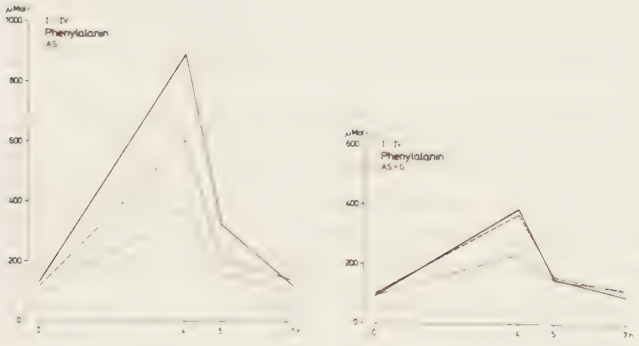

µMol/l
1000
800
600
400
200
0
i.v.
Phenylalanin
AS
µMol/l
600
400
200
0
i.v.
Phenylalanin
AS + G
0
4
5
7h

Abb. 16

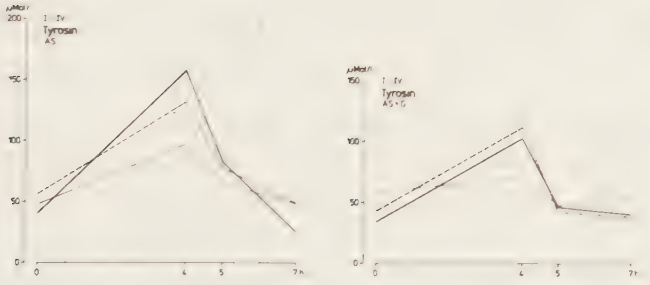

µMol/l
200
150
100
50
0
i.v.
Tyrosin
AS
µMol/l
150
100
50
0
i.v.
Tyrosin
AS + G
0
4
5
7h

Abb. 17

### 3.1.1. VERGLEICH VON ESSENTIELLEN UND NICHTESSENTIELLEN AS

Bei der Betrachtung des Verhaltens der einzelnen Plasma-AS unserer Versuchspersonen ergab sich für uns die Frage, ob sich hierbei bestimmte AS einheitlich verhalten oder besser, ob sie sich zu typischen Gruppen mit gleichem Verhalten zusammenfassen lassen.
Zunächst schien uns hierzu ein Vergleich zwischen essentiellen und nichtessentiellen AS sinnvoll.
Wir haben in Tabelle 5 den Anteil der acht essentiellen AS - Iso-Jeucin, Leucin, Lysin, Threonin, Phenylalanin, Tyrosin, Methionin, Valin - am Gesamtstickstoffgehalt der AS demjenigen der nichtessentiellen AS gegenübergestellt.

Tabelle 5

Der Anteil essentieller AS am freien Gesamtamino-N des Plasmas

| Gruppe | Zeitp. | nach AS-Inf. | nach AS+Glucose-Inf. |
|---|---|---|---|
| NORMALE | NÜCHTERN | 27,70 % | 25,99 % |
| | INF.ENDE | 35,11 % | 30,30 % |
| | 1 h nach INF.ENDE | 29,99 % | 27,74 % |
| | 3 h nach INF.ENDE | 29,03 % | 24,97 % |
| KACHEKT. | NÜCHTERN | 21,94 % | 22,63 % |
| | INF.ENDE | 30,91 % | 28,84 % |
| | 1 h nach INF.ENDE | 28,23 % | 24,44 % |
| | 3 h nach INF.ENDE | 24,52 % | 23,12 % |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ADIPÖSE | NÜCHTERN | 27,84 % | 26,15 % |
| | INF.ENDE | 34,63 % | 29,72 % |
| | 1 h nach INF.ENDE | 30,91 % | 27,09 % |
| | 3 h nach INF.ENDE | 29,56 % | 23,19 % |

Schon beim Vergleich der Nüchternwerte fiel auf, daß die kachektischen Versuchspersonen einen geringeren Anteil essentieller AS in ihrem Plasma aufwiesen als die Personen der anderen Gruppen. Unsere oben schon getroffene Feststellung, daß Kachektische in der Regel höhere AS-Werte im Plasma haben als Normalgewichtige, scheint daher hauptsächlich durch einen Anstieg der nichtessentiellen AS zustande zu kommen.

Nach einer AS-Infusion nimmt der Anteil essentieller AS dann bei allen Versuchspersonen auf Kosten der nichtessentiellen AS etwa in gleicher Weise zu. Bei den Kachektischen erreichte er jedoch niemals so hohe Werte wie bei den Adipösen oder bei Normalgewichtigen.

Wurde Glucose simultan zur AS-Infusion infundiert, dann stieg der Anteil der essentiellen AS bei allen untersuchten Personen erheblich weniger an als bei alleiniger AS-Infusion. Dieser Unterschied war aber bei Kachektischen wesentlich geringer als bei den übrigen. Zwischen Adipösen und Normalen bestand hierbei kaum ein Unterschied.
Der Anteil der essentiellen AS lag in allen Messungen bei Kachektischen niedriger als bei den übrigen Personen.

### 3.1.2. VERGLEICH KETOPLASTISCHER - GLUCOPLASTISCHER AS IM PLASMA

Uns erschien auch ein Vergleich des Verhaltens von ketoplastischen gegenüber glucoplastischen AS nach Infusion sinnvoll. Wir wollten damit nachprüfen, ob eine Gruppe unserer Versuchs-

personen, z.B. Adipöse, möglicherweise auch in der Verwertung der infundierten AS eine Bevorzugung bestimmter Aminosäuren erkennen läßt.
Hier wurden die AS Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Iso-Leucin und Tryptophan als ketoplastische AS den übrigen im Plasma vorhandenen AS gegenübergestellt. Zur besseren Übersicht haben wir hier die Summe der ketoplastischen AS in Prozent des Gesamtaminosäurestickstoffs (Tabelle 6) wiedergegeben.

Tabelle 6

| Zeitp. der Messungen: | Nüchtern | nach Inf.Ende | 1 h nach Inf.Ende | 3 h nach Inf.Ende |
|---|---|---|---|---|
| **Nach Infusion der AS-Lösung** | | | | |
| Normale | 13,13 % | 18,13 % | 13,07 % | 12,32 % |
| Kachektische | 9,93 % | 15,59 % | 11,52 % | 10,22 % |
| Adipöse | 14,05 % | 17,76 % | 15,87 % | 13,11 % |
| **Nach Infusion der AS-Lösung zusammen mit Glucose** | | | | |
| Normale | 11,57 % | 15,56 % | 11,70 % | 9,71 % |
| Kachektische | 9,22 % | 13,76 % | 10,94 % | 9,71 % |
| Adipöse | 12,00 % | 14,19 % | 12,48 % | 9,17 % |

Betrachten wir die Anteile der ketoplastischen AS jeder Gruppe, so fiel auf, daß die Kachektischen in allen Messungen die niedrigsten Konzentrationswerte aufwiesen. Schon in den Nüchternwerten lagen sie erheblich niedriger als die Adipösen, die wiederum höhere Werte als die Normalgewichtigen aufwiesen.
Der Anteil der ketoplastischen AS nahm nach Infusion von freien AS deutlich zu. Dies war auch bei gleichzeitiger Glucosegabe der Fall, jedoch in deutlich geringerem Maße. Die Zunahme nach Infusion war, wenn man die niedrigeren Ausgangswerte der Kachektischen berücksichtigte, bei Normalgewichtigen und Kachektischen etwa gleich, während die Adipösen stets die geringste Zunahme der ketoplastischen AS zeigten.

Nach Infusionsende nahm der Anteil der ketoplastischen Aminosäuren bei allen Gruppen wieder ab. Drei Stunden nach Infusionsende lag er sowohl bei Normalen als auch bei den Adipösen unter dem nüchtern gemessenen Anteil. Nur bei den Kachektischen verblieb er über den Ausgangswerten.

Nach gleichzeitiger Infusion von AS und Glucose stieg der Anteil der ketoplastischen AS am Gesamtaminosäurestickstoff nicht nur auf einen geringeren Prozentsatz an als bei alleiniger AS-Zufuhr, sondern fiel hier auch wesentlich schneller auf seinen Ausgangswert zurück. Drei Stunden nach Infusionsende ist der Anteil der ketoplastischen AS am AS-Spiegel sogar deutlich geringer als in den Nüchternwerten. Verständlicherweise lag er auch deutlich unter dem Prozentsatz, der drei Stunden nach der alleinigen Infusion einer AS gemessen wurde.

Abweichend von den übrigen Versuchspersonen verhielten sich auch hierin wiederum die Kachektischen.
Drei Stunden nach Infusionsende erreichten diese noch nicht wieder ihren Ausgangswert, auch wenn die AS-Lösung zusammen mit Glucose gegeben worden war. Hierzu muß allerdings beach-

tet werden, daß die Nüchternwerte einer gewissen Schwankung unterliegen. Der Anteil der ketoplastischen AS lag z.B. nach AS- und Glucosegabe hier bei Adipösen und bei Normalgewichtigen im Durchschnitt etwas niedriger, als dies nach alleiniger AS-Zufuhr der Fall gewesen war.

Zusammenfassend ergibt sich, daß der Anteil der ketoplastischen AS am Gesamt-AS-Spektrum des Plasmas bei Kachektischen etwas erniedrigt ist und daß diese AS sowohl nach alleiniger Zufuhr der AS Lösung als auch bei simultaner Glucosegabe niemals so stark anstiegen, wie dies bei Normalgewichtigen oder Adipösen der Fall war. Damit gilt natürlich auch die Aussage, daß der Anteil glucoplastischer AS bei dieser Gruppe entsprechend stärker zunahm als bei Normalen oder Adipösen.
Adipöse zeigten gegenüber relativ hohen Nüchternwerten den ketoplastischen AS eine nur relativ geringe Zunahme dieses Anteils nach AS-Infusion und zwar auch unabhängig davon, ob gleichzeitig Glucose zugeführt worden war oder nicht.
Diese hier geschilderten Ergebnisse sollten allerdings an einem größeren Kollektiv überprüft werden.

Abschließend ergab sich allerdings auch hier, daß sich die nach den Körpergewichten unterteilten Personengruppen, wie schon mit anderen Parametern von uns festgestellt werden konnte, auch im Verhalten der ketoplastischen AS im Vergleich zu den glucoplastischen deutlich unterscheiden ließen.

## 3.2. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Wir haben die erhaltenen Ergebnisse mit den verschiedensten statistischen Verfahren überprüft und auch versucht, dadurch zu weiteren Erkenntnissen über die Plasmaaminosäuren und ihr Verhalten im Organismus zu kommen.

### 3.2.1. EINFACHE VERTEILUNGSANALYSE

nach Häufigkeit der erreichten AS-Gipfelwerte aller Versuchspersonen bei allen Gruppen und ihr Vergleich mit den AS-Nüchternwerten.
Hier wurden die Plasmaaminosäurespiegel der einzelnen Versuchsgruppen mit ihrem mittleren Körpergewicht ($\bar{x}$) korreliert.
Dazu wurden die Gruppen für jede Messung und für jede AS, je nach den erreichten Gipfelwerten, in eine Reihenfolge gebracht; Rang 1 für den höchsten Gipfelwert der drei Gruppen, Rang 3 für den Niedrigsten Gipfelwert. In Tabelle 7 ist wiedergegeben, in wievielen AS die jeweilige Versuchsgruppe den höchsten Gipfelwert erreichte.

Tabelle 7 - Nüchternwerte

| Rang | Adipöse | Normale | Kachektische | |
|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ der KG: | 92,51 kg | 68,11 kg | 42,00 kg | |
| 1 | 5 | 11 | 4 | |
| 2 | 5 | 7 | 8 | 1. Vers. Tag |
| 3 | 10 | 2 | 8 | |
| 1 | 1 | 2 | 17 | |
| 2 | 8 | 11 | 1 | 2. Vers. Tag |
| 3 | 11 | 7 | 2 | |

- Werte direkt nach Infusion

| Rang | Adipöse | Normale | Kachektische | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 19 | -- | 1 | |
| 2 | 1 | 17 | 2 | nach AS |
| 3 | -- | 3 | 17 | |
| 1 | 19 | 1 | -- | |
| 2 | 1 | 14 | 5 | nach AS + G |
| 3 | -- | 5 | 15 | |

Für die nüchtern gemessenen AS-Werte läßt sich, wie auch schon bei der Betrachtung der Einzel-AS erläutert, kein eindeutiger Unterschied zwischen den Gruppen erkennen. Auffällig erscheint nur, daß die Kachektischen, trotz eines erheblich niedrigeren mittleren KG, im Vergleich zu den übrigen Versuchspersonen in vielen AS die höchsten Nüchternspiegel im Plasma aufweisen. Die Gruppe der Adipösen, bei denen man in Analogie zum Spiegel anderer Stoffe im Plasma (z.B.: Glycerin, freie Fettsäuren, Cholesterin etc.) eher eine Tendenz zu hohen AS-Plasma-Spiegeln erwarten könnte, zeigen oftmals die niedrigsten Nüchternwerte (vgl. Lit.: 6, 12, 26, 37, 42, 45, 60 + 81).

Die Schwankungen der AS-Werte im Plasma an zwei verschiedenen Versuchstagen zeigen jedoch, daß offenbar die Streuung der Nüchternwerte für weitere vergleichbare und zuverlässige Schlußfolgerungen zu groß ist.
Die direkt nach Infusionsende gemessenen und auf gleiche Weise statistisch analysierten AS-Werte ließen eindeutige Unterschiede zwischen den untersuchten Kollektiven erkennen.

Adipöse erreichten, obwohl sie in vielen AS an beiden Versuchstagen von den niedrigsten Nüchternwerten ausgegangen waren, jetzt in neunzehn von zwanzig Fällen die weitaus höchsten AS-Spiegel im Plasma, und dies sowohl nach alleiniger AS-Zufuhr als auch nach gleichzeitiger Gabe von Glucose.
Das Kollektiv der Kachektischen verhielt sich genau entgegengesetzt. Obwohl hier oftmals die höchsten AS-Nüchternwerte gemessen wurden, zeigten sie direkt nach Infusion die niedrigsten Aminosäurespiegel im Plasma, und zwar nach alleiniger AS-Gabe bei siebzehn und nach simultaner Glucosegabe bei fünfzehn von zwanzig Aminosäuren. Über mögliche Gründe für dieses Verhalten soll später noch diskutiert werden.
Normalgewichtige erreichten niedrigere Gipfelwerte als Adipöse, jedoch höhere als Kachektische, und zwar bei siebzehn von zwanzig untersuchten Plasma-AS, wenn nur AS infundiert worden waren, und bei vierzehn von zwanzig Plasma-AS, wenn gleichzeitig Glucose gegeben worden war. Normalgewichtige erreichten nur in dem einzigen Fall, der AS Tyrosin einen höheren Spiegel als die anderen Gruppen und zwar nur, wenn gleichzeitig Glucose infundiert worden war.
Ferner ergab sich aus dieser Untersuchung eine deutlich lineare Beziehung zwischen dem mittleren Körpergewicht jeder Gruppe und dem Verhalten der freien Plasma-AS nach Infusion, obwohl sich eine solche Beziehung bei den Nüchternwerten nicht nachweisen ließ.
Obwohl die zugeführte Menge an freien AS und auch an Glucose selbstverständlich für jede Versuchsperson streng nach deren Körpergewicht bemessen worden war, wurden je nach Gruppenzugehörigkeit und damit auch nach dem KG eindeutig unterschiedliche AS-Spiegel im Plasma erreicht. Offenbar können Adipöse weniger gut als Normalgewichtige und diese wiederum weniger gut als Kachektische ein iden-

tisches, auf ihr jeweiliges KG bezogenes Angebot an freien AS, wenn gleichzeitig Glucose gegeben wird, utilisieren (vgl. Lit: 12, 22, 24, 26, 37, 42, 45, 81 + 82).

Wenn in der Substitutionstherapie das parenterale AS-Angebot üblicherweise auf das KG bezogen wird, dann dürfte es für adipöse Personen meist zu groß und für kachektische Personen oft zu gering bemessen sein. Diese Aussage erscheint zumindest für die von uns untersuchte Infusionsdauer von vier Stunden wahrscheinlich.
Unsere Ergebnisse zeigen auch, mit welchen Schwierigkeiten unterschiedliche, von verschiedenen Autoren mitgeteilte Ergebnisse interpretierbar sein müssen, wenn nicht alle Versuchsbedingungen genau bekannt gegeben und vergleichbar gehalten werden. Pauschalangaben, bei denen Untersuchungen zusammengefaßt werden, die an verschiedenen Kliniken mit ganz unterschiedlichem Patientengut unter differierenden Infusionsbedingungen und oft mit unterschiedlicher oder nicht spezifischer Gabe anderer Nährstoffe durchgeführt wurden, sind daher von geringem Nutzen.

## 3.2.2. DISCRIMINANZANALYSE

zwischen Normalgewichtigen, Adipösen und Kachektischen unter gleichzeitiger Betrachtung aller AS-Werte.

Wir haben die Meßwerte der zwanzig AS jeder Versuchsperson (Nüchternwerte und Werte direkt nach Infusionsende in mikro Mol/l) einer weiteren Auswertung mittels einer multiplen Discriminanzanalyse (Programm BMD 07 M, der Biomedical Computerprograms 1973) dahingehend untersucht, ob bei einer gemeinsamen Betrachtung aller Merkmale, in unserer Untersuchung also Aminosäuren, gruppenspezifische Unterschiede feststellbar sind.

Das hier angewandte Verfahren geht davon aus, daß bei der Abbildung der Individuen im n-dimensionalen Raum sich bei standardisierter Ausgangsmatrix bestimmte Merkmale so verhalten, daß sie für die Trennung der vorgegebenen Gruppen besonders brauchbar werden.
Im Folgenden wird als Trennungssystem ein maximaler F-Wert verwendet und alle Gruppen als gleich wahrscheinlich betrachtet. Das Verfahren geht schrittweise vor, indem es die maximale Varianz (gemessen als F-Wert) für die Berücksichtigung einer zusätzlichen Variablen jeweils neu berechnet. Anschließend wird mittels des verallgemeinerten Abstandes nach Mahlanobis $D^2$ "die Ähnlichkeit" aller Individuen (n-dimensionaler Punkte) untersucht und eine Einteilung in die gegebenen Gruppen zu treffen versucht.

Aus Gründen der Durchschaubarkeit schildern wir im Folgenden nur Ergebnisse der Untersuchung zur Gruppenzugehörigkeit.
Kritisch anzumerken ist, daß, da die Zahl der Merkmale wesentlich höher ist als die Zahl der je Gruppe untersuchten Individuen, es von vorneherein feststeht, daß mit allen Merkmalen eine Zuordnung Individuum-Gruppe möglich sein muß,

---

Anm.: Dixon, W. J. (Hrsg.), BMD Biomedical Computerprogram University of California Press, Berkeley, 1973

so daß dieses Ergebnis nicht überrascht. Wesentlich ist jedoch, mittels welcher Merkmale (AS) und mit welcher Anzahl von Merkmalen diese Zuordnung gelingt.

Bei unserem Vorgehen wurden die einzelnen AS auch je nach ihrer Bedeutung für die Auftrennung automatisch vom Computer ausgewählt, d.h. die AS, die in der Discriminanzanalyse als erste zur Unterscheidung herangezogen wurde, lieferte auch mit Abstand den größten Anteil zur Unterscheidung der Patienten nach ihrem AS-Spiegel.

In der folgenden Tabelle 8 sind die nach den untersuchten Messungen in dieser Analyse ausgewählten AS dargestellt.

Tabelle 8

Die zur Discriminanzanalyse ausgewählten AS

A. 1. Nüchternwerte (1. Versuchstag)
danach richtig eingeordnet in Gruppen:

| Schritt | AS | Normale | Kachektische | Adipöse |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Glycin | 4 | 5 | 1 |
| 2 | Alanin | 4 | 4 | 4 |
| 3 | Tryptophan | 4 | 4 | 5 |
| 4 | Methionin | 4 | 5 | 5 |
| 5 | Glutamins. | 5 | 5 | 5 |
| 6 | Asparagins. | 5 | 5 | 5 |
| 7 | Histidin | 5 | 5 | 5 |

A. 2. Nüchternwerte eines 2. Versuchstages
danach richtig eingeordnet in Gruppen

| Schritt | AS | Normale | Kachektische | Adipöse |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Glycin | 3 | 3 | 4 |
| 2 | Tryptophan | 4 | 4 | 4 |
| 3 | Methionin | 4 | 4 | 4 |
| 4 | Threonin | 4 | 5 | 4 |
| 5 | Valin | 5 | 4 | 5 |
| 6 | Serin | 5 | 4 | 4 |
| 7 | Phenylalanin | 5 | 5 | 5 |

B. 1. Maximalwerte (1. Versuchstag)
danach richtig eingeordnet in Gruppen

| Schritt | AS | Normale | Kachektische | Adipöse |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Histidin | 2 | 5 | 2 |
| 2 | Glutamins. | 5 | 5 | 4 |
| 3 | Serin | 5 | 5 | 4 |
| 4 | Valin | 4 | 5 | 4 |
| 5 | Threonin | 4 | 5 | 4 |
| 6 | Serin (remov.) | 4 | 5 | 4 |
| 7 | Alanin | 4 | 5 | 5 |
| 8 | Tryptophan | 5 | 5 | 5 |

B. 2. Maximalwerte des 2. Versuchstages (AS + Glucose)
danach richtig eingeordnet in Gruppen

| Schritt | AS | Normale | Kachektische | Adipöse |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Arginin | 3 | 3 | 4 |
| 2 | Cystin | 4 | 3 | 4 |
| 3 | Tryptophan | 3 | 4 | 4 |
| 4 | Ornithin | 3 | 5 | 4 |
| 5 | Leucin | 4 | 4 | 4 |
| 6 | Iso-Leucin | 4 | 5 | 4 |
| 7 | Lysin | 5 | 5 | 5 |
| 8 | Serin | 5 | 5 | 5 |

Zunächst führten wir die Discriminanzanalyse mit den Nüchternwerten des ersten Versuchstages durch.

Mit Kenntnis der AS-Plasmawerte von Glycin, Alanin, Tryptophan, Methionin und Glutaminsäure war hier eine Auftrennung aller Patienten in Gruppen möglich und zwar derart, daß jeder Patient seiner nur nach dem Körpergewicht zusammengestellten Gruppe auch durch seine AS-Werte zugeordnet werden konnte.
Allein die AS Glycin reichte aus, um alle Kachektischen von den übrigen Versuchspersonen zu unterscheiden und auch vier von fünf Normalgewichtigen der eigenen Gruppe zuordnen zu können. Vier Adipöse waren hier nicht eindeutig von den übrigen zu trennen, d.h. sie verhielten sich bei dieser AS wie Normale oder auch wie Kachektische. Schon in den nüchtern bestimmten AS-Spiegeln ist eine untersuchte Person so typisch in ihrem AS-Muster, daß sie von Personen mit deutlich unterschiedlichem Körpergewicht unterschieden werden kann, während sie mit Personen sehr ähnlichen Körpergewichtes, auch im Plasma-AS-Spiegel weitgehend übereinstimmt, zumindest soviel, daß sie klar von Personen differenten Körpergewichtes getrennt werden kann.

Zur endgültigen Unterscheidung aller Patienten nach ihrer Gruppenzugehörigkeit benötigten wir in den nüchtern gemessenen AS-Werten fünf AS am ersten Versuchstag.
Das heißt also, daß die Kenntnis der Nüchternspiegel von fünf bestimmten AS im Plasma ausreichte, um die nach den Körpergewichten getroffene Einteilung in Gruppen zu bestätigen.

Betrachten wir nun noch die Streuung der AS-Werte aller Versuchspersonen im Koordinatensystem, das vom Computer gezeichnet worden war, so fiel auf, daß alle Personen eines Kollektivs darin sehr nahe zusammenlagen, während die drei verschiedenen Gruppen deutlich untereinander getrennt

waren. Diese Trennung erfolgte sogar schon in einer einzigen Ebene und in dieser bestand ganz eindeutig eine lineare Beziehung zwischen den AS-Werten der einzelnen Gruppen, die unsere nach Körpergewichten getroffene Einteilung in Normalgewichtige, Kachektische und Adipöse nachdrücklich bestätigte.

Auch an einem zweiten Versuchstag war mit den Nüchternwerten eine Unterscheidung der Einzelpersonen möglich. Hier wurden in der Reihenfolge die AS Glycin, Tryptophan, Methionin, Threonin und Valin nach ihrer Bedeutung zur Discriminierung ausgewählt.
Alanin, das am ersten Versuchstag schon als zweite AS zur Trennung herangezogen worden war, fand jetzt keine Berücksichtigung mehr, d.h. sein Beitrag zur Discriminierung erwies sich jetzt als geringer als der der anderen fünf ausgewählten AS. Daraus läßt sich schließen, daß die Schwankungsbreite im Nüchternspiegel der Plasma-AS so groß sein muß, daß an zwei aufeinanderfolgenden Tagen nicht immer die gleichen AS zur Trennung herangezogen werden. Allerdings ist der Beitrag zur Unterscheidung der Patienten bereits bei der an zweiter Stelle ausgewählten AS schon relativ gering.
Wie am ersten Versuchstag, traten auch hier unter den ersten fünf ausgesuchten AS Glycin, Tryptophan und Methionin auf. In diesen AS unterschieden sich die untersuchten Gruppen in den Nüchternwerten offenbar am deutlichsten.
In der graphischen Darstellung zu den Nüchternwerten des zweiten Versuchstages wichen die Kachektischen gegenüber dem Vortag nur geringfügig von der linearen Beziehung zwischen den drei Gruppen ab. Die Streubreite der Einzelpersonen in jeder Gruppe war aber hier wieder äußerst gering.

Nach AS-Zufuhr wurden andere AS ausgewählt als die, die zur Discriminierung der nüchternen Versuchspersonen heran-

gezogen worden waren. Es waren hier in der Reihenfolge die AS Histidin, Glutaminsäure, Serin, Valin und Threonin - Glutaminsäure war auch bei den Nüchternwerten zur Unterscheidung nach der Gruppenzugehörigkeit benötigt worden -.

Allein nach Kenntnis der Werte für die AS Histidin waren alle Kachektischen von den übrigen zu trennen. Wurde noch Glutaminsäure mit zur Unterscheidung herangezogen, so waren alle Patienten, mit Ausnahme eines Adipösen, ihren Gruppen zugeordnet. Dieser konnte hier noch nicht von den Normalen abgegrenzt werden.
Auch hier war wiederum eine klare Trennung der Patientengruppen bei einer eindeutigen, linearen Beziehung im Koordinatensystem erkennbar.
Discriminierte man die Versuchspersonen in ihren Gipfelwerten nach einer AS- und Glucoseinfusion, so wurden hier andere AS sowohl im Vergleich zu den Nüchternwerten als auch zu den Maximalwerten nach alleiniger AS-Infusion herangezogen (Ausnahme: Tryptophan).
Hier waren es die AS Arginin, Cystin, Tryptophan, Ornithin und Leucin. Die endgültige Auftrennung der einzelnen Patienten in ihre jeweilige Gruppe gelang erst nach der siebten AS, nämlich Lysin.
Nach Infusion einer AS zusammen mit Glucose war eine der kachektischen Personen ebenfalls erst nach Berücksichtigung der siebten AS, nämlich des Phenylalanins, eindeutig von allen anderen Versuchspersonen zu trennen.

In der graphischen Darstellung ergab sich wiederum ein ähnliches Bild, wie wir schon nach den vorausgegangenen Untersuchungen erkennen konnten; auch hier wichen die Kachektischen von der linearen Beziehung zwischen den beiden anderen Untersuchungsgruppen ab. Dieses Verhalten hatten wir schon in der Auswertung der Einzelaminosäuren erkennen können.

Überhaupt muß festgestellt werden, daß die Ergebnisse, die wir durch die Betrachtung der Mittelwerte aller AS bei allen Personen einer Gruppe gefunden hatten, eindeutig mit denen der Discriminanzanalyse, wo ja alle Einzelwerte aus den entsprechenden Messungen gleichzeitig berücksichtigt wurden, übereinstimmten.
Weiterhin scheint die in dieser Analyse immer wieder beobachtete Beziehung der drei Gruppen untereinander linear zu sein, d.h. die AS-Werte lagen in einem Koordinatensystem fast genau auf einer Linie (Ausnahme: Kachektische nach gleichzeitiger AS und Glucosezufuhr). Dies ist eine klare Bestätigung für die allein nach dem Körpergewicht getroffene Zusammenstellung der einzelnen Personen in Gruppen und für eine dadurch gegebene Beziehung der Patienten untereinander.
Dazu muß noch gesagt werden, daß wir die Angaben zu den Körpergewichten in dieser statistischen Untersuchung nicht berücksichtigt hatten und die Unterscheidung der Versuchspersonen ausschließlich nach ihren AS-Plasma-Spiegeln erfolgte.

## 3.2.3. TRANSFERRATEN

### 3.2.3.1. BESTIMMUNG DER AS-TRANSFERRATEN

und ihre theoretischen Voraussetzungen

Bisher wurden bei Untersuchungen mit parenteral zugeführten AS-Lösungen die Plasmaspiegel der einzelnen AS und auch deren Ausscheidung im Harn in Form von Rest-N-Bestimmungen als alleinige Kriterien für die Beurteilung ihrer Utilisation im Organismus herangezogen (vgl. Lit.: 12, 16, 17, 18, 21, 22, 26, 30, 35, 44, 48, 49 + 50).

U. Bürger et al. haben in ihren Untersuchungen an Neugeborenen und Frühgeborenen aber gezeigt, daß mit der Berechnung der Transferraten einzelner AS ein weiteres, wichtiges Kriterium für deren Verhalten im Organismus gegeben ist (vgl. Lit.: 7, 8, 9, 10 + 11).
Sie konnten zeigen, daß mit einer nach diesen Berechnungen zusammengestellten AS-Lösung auch günstigere Stickstoffbilanzen erreicht werden, als dies mit anders zusammengesetzten, für Erwachsene entwickelten Lösungen der Fall war. Sie erreichten bei Neugeborenen mit ihrer nach den Berechnungen neu zusammengestellten AS-Lösung einen wesentlich höheren Transfer an AS kg/KG und Stunde.

Aus pharmakokinetischer Sicht sind grundsätzlich zwei Möglichkeiten der Berechnung der AS-Clearance und daraus auch der AS-Transferraten gegeben. Entweder bestimmt man die Plasma-AS-Konzentration in einem sogenannten "steady state", oder aber zu einem bestimmten Zeitpunkt, in dem die AS-Konzentration im Plasma gerade abnimmt, und berechnet mit Hilfe der AS-Nüchternwerte deren Clearance und daraus schließlich deren Transferraten.

Auf unsere Versuchsbedingungen übertragen konnten wir davon

ausgehen, daß schon vor Infusionsende ein "steady-state" bestand, d.h. daß zwischen AS-Zufuhr und Abstrom ins Gewebe ein Gleichgewichtszustand bestand, der auch bis zum Infusionsende und auch kurz darüber hinaus bestehen blieb.

Deshalb galten auch für die von uns direkt nach Infusionsende gemessenen AS-Plasmawerte diese Gleichgewichtsbedingungen und erlaubten uns zusammen mit den vorher bestimmten AS-Nüchternwerten die Berechnung der einzelnen Transferraten.

Für die Berechnung von Clearance und Transferraten gelten nach Dost (siehe unten) folgende Gleichungen:

$$\text{Clearance } (CL_{AS}) = \frac{v}{y`}$$

wobei v = Infusionsgeschwindigkeit

und $y` = (y_{AS\ MAX} - y_{AS\ NÜCHTERN})$ ist,

bzw. $y` = y_1 - y_0$

Für die Transferraten ($Tf_{AS}$) gilt:

$Tf_{AS} = CL_{AS} \times y_0$ daraus folgt:

$$Tf_{AS} = \frac{v \times y_0}{y_1 - y_0} = \frac{v \times y_0}{y_1 - y_0} \times v\ (g/kgKG/h) =$$

$$\frac{1\ (AS) \times g\ (AS)}{h \times kgKG \times 1}$$ daraus folgt:

$$Tf\ (g/kgKG/h) = \frac{1\ (AS) \times g\ (AS) \times y_0}{h \times kgKG \times 1\ (y_1 - y_0)}$$

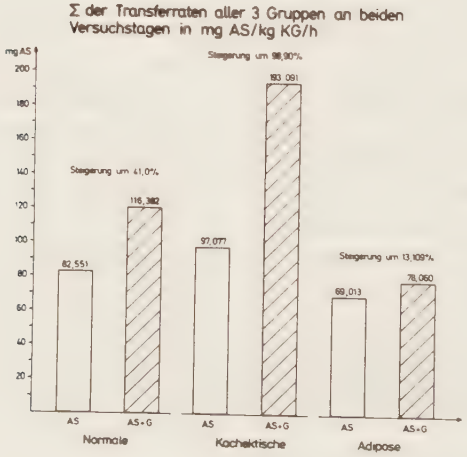
$$Tf\ (g/kgKG/h) = \frac{1\ (AS)}{h \times kgKG} \times \frac{g\ (AS)}{1} \times \frac{y_0}{y_1 - y_0}$$

Nach dieser Gleichung lassen sich dann die Transferraten für jede einzelne Aminosäure errechnen.
Die Einzelwerte sind in den Tabellen 15, 16 + 17 auf den Seiten 71 - 73 aufgeführt.

## 3.2.3.2. ERGEBNISSE DER TRANSFERRATENBESTIMMUNGEN

Summiert man die Transferraten aller AS bei Normalgewichtigen, Kachektischen und Adipösen (siehe Tabelle 17, Seite 73), so konnte man wiederum für die Gruppen ein deutlich unterschiedliches Verhalten feststellen. Kachektische erreichten einen eindeutig höheren AS-Transfer als Normale und diese wiederum einen höheren Transfer an AS als Adipöse (siehe die nachfolgenden Abbildungen 18, 19, 20 + 21).

Abb. 18




---

Anm.: Vgl. auch die Tabellen 15, 16 + 17 auf den Seiten 71, 72 + 73.

Abb. 19

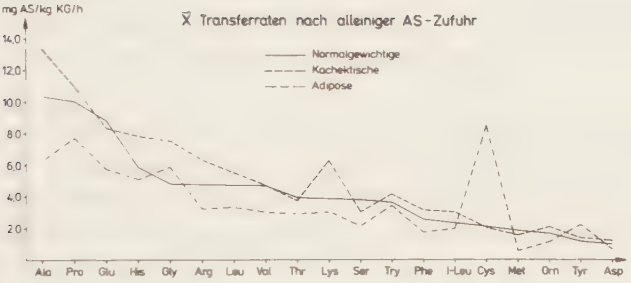
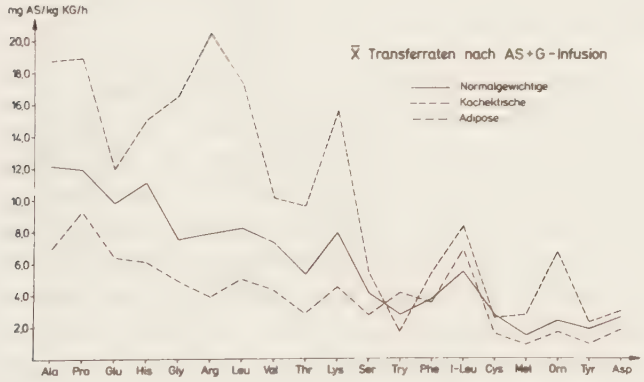

mg AS/kg KG/h
X̄ Transferraten nach alleiniger AS-Zufuhr
Normalgewichtige
Kachektische
Adipose
14,0
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
Ala Pro Glu His Gly Arg Leu Val Thr Lys Ser Try Phe I-Leu Cys Met Orn Tyr Asp

Abb. 20


mg AS/kg KG/h
X̄ Transferraten nach AS+G-Infusion
Normalgewichtige
Kachektische
Adipose
20,0
18,0
16,0
14,0
12,0
10,0
8,0
6,0
4,0
2,0
Ala Pro Glu His Gly Arg Leu Val Thr Lys Ser Try Phe I-Leu Cys Met Orn Tyr Asp

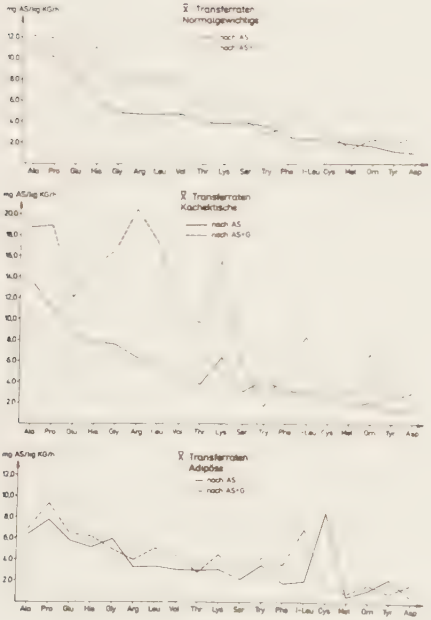
Nach AS und simultaner Glucoseinfusion waren die Unterschiede zwischen den Gruppen in den AS-Transferraten noch wesentlich deutlicher.
Adipöse erreichten mit großem Abstand wiederum den niedrigsten AS-Transfer pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde, nämlich nur 78,06 mg, während die Kachektischen einen mehr als doppelt so großen Transfer von 198,09 mg erreichten.
Vergleicht man die nach alleiniger AS-Gabe erreichten Transferraten mit denen nach simultaner Glucosezufuhr, so erkennt man deutlich den günstigen Effekt der Glucosegabe. Bei allen Versuchspersonen kam es durch die gleichzeitige Glucoseinfusion zu einer Zunahme des AS-Transfers (vgl. Abb. 19 + 20 Seite 46).
Die von Knauff und Mitarbeitern in früheren Untersuchungen beschriebene Zunahme der AS-Utilisation nach AS und Glucosezufuhr, wurde also durch die errechneten Transferraten eindeutig bestätigt (vgl. Lit.: 52).

Drückt man die durch die gleichzeitige Verabreichung von Glucose erreichte Steigerung der Transferraten in Prozent aus, so zeigten Kachektische die weitaus größte Steigerung mit 98,90 % gegenüber dem Vortage, an dem die AS-Lösung allein infundiert worden war. Aber auch Normale wiesen am zweiten Versuchstag noch eine Zunahme des AS-Transfers um 58,88 % auf, während die Transfersteigerung bei Adipösen mit 13,12 % wesentlich geringer ausfiel. Wie schon das Verhalten der Plasmaaminosäurespiegel klar erkennen ließ, geht daraus hervor, daß die Kachektischen nach AS und Glucoseinfusion die mit Abstand höchste Utilisation an AS erreichen.

Interessant war in diesem Zusammenhang wieder der Vergleich mit der Gruppe der insulinpflichtigen Diabetiker, die wir zusammen mit E. Hofmann untersucht hatten (vgl. Lit.: 40).

Diese erreichten nach alleiniger AS-Infusion einen ähnlich geringen AS-Transfer wie die Adipösen, in jedem Fall jedoch geringere Trnsferraten als Normale oder gar Kachektische.

Abb. 21



Unter AS und Glucosegabe reagierten Diabetiker, ganz im Unterschied zu allen anderen Gruppen mit einer Abnahme des AS-Transfers, während die Adipösen doch immerhin noch eine geringe Zunahme nach der gleichzeitigen Glucosezufuhr zeigten.

## 4. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN BEI PARENTERALER ANWENDUNG VON AS-LÖSUNGEN

Bei unseren Versuchen ergaben sich gewisse klinische Beobachtungen, die einige Probleme der parenteralen Ernährung mit AS-Lösungen aufzeigen.
Hier sollen einmal unsere objektiven Beobachtungen und zum anderen subjektive Angaben der untersuchten Personen während und nach der Infusion von AS bzw. von AS und Glucose kurz wiedergegeben werden.

Die von uns gewählte Dosis war mit 160 mg N/kg Körpergewicht im Vergleich zu früheren Untersuchungen anderer Untersucher relativ hoch (vgl. z.B. Lit.: 44).
Die von uns verabreichte AS-Lösung, die alle essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren in der L-Form enthielt, wurde allgemein gut toleriert, wenn sie gleichmäßig über den Zeitraum von vier Stunden infundiert wurde. Wurde allerdings die Einflußgeschwindigkeit der AS kurzzeitig stärker erhöht, so klagten schon nach kurzer Zeit einige der Patienten über Übelkeit und Brechreiz. Daß manche dieser Patienten dann auch eine üble Geschmacksempfindung auf der Zunge angaben, verwundert uns nicht, denn die AS sind ja schon lange als starke Stimulantien des Geschmacksinnes bekannt.
Gelegentlich kam es dann auch bei einigen Patienten zu einem plötzlich auftretenden starken Schweißausbruch am ganzen Körper.
Wurde die Tropfgeschwindigkeit daraufhin wieder reduziert, so verschwanden alle diese Nebenwirkungen trotz Fortsetzung der Infusion recht schnell. Die üble Geschmacksempfindung bildete sich aber nur bei wenigen Personen noch während der Infusion zurück, bei anderen hielt sie bis zu einer Stunde nach Infusionsende an.

Unter simultaner Glucosegabe traten diese bei alleiniger AS-Infusion beobachteten Nebenwirkungen fast nie auf; auch wurde jetzt eine höhere Einflußgeschwindigkeit der Infusion beschwerdefrei toleriert, was nach unseren Ergebnissen ebenfalls nicht verwundern kann.
Die oben geschilderten Nebenwirkungen traten bei allen Versuchsgruppen in gleicher Weise auf, sie waren also nicht vom jeweiligen Ernährungszustand abhängig.

Es scheint also, daß die pro Zeiteinheit beschwerdefrei infundierbare Menge bei allen Patienten limitiert ist, wobei allerdings ein gewisser Toleranzunterschied je nach Individuum zu bestehen scheint. Wird diese Toleranzbreite überschritten, dann ist mit den geschilderten Nebenwirkungen zu rechnen.
Die Tatsache, daß solche Nebenerscheinungen bei gleicher Aminosäuremenge fehlten, wenn simultan Glucose gegeben wurde, zeigt offensichtlich, daß die bei alleiniger AS-Infusion höheren Plasmaspiegel einiger oder aller AS für die NW verantwortlich sind, denn wie wir zeigen konnten, steigen die AS-Plasma-Spiegel unter gleichzeitiger Glucosegabe weniger an.
Unsere Feststellung, daß unter gleichzeitiger Glucosegabe eine höhere AS-Zufuhr pro Zeiteinheit möglich ist, wird hier durch einfache klinische Beobachtungen sehr eindrucksvoll bestätigt.

Die simultane Zufuhr von Glucose und AS-Lösungen erscheint daher für die parenterale Infusionstherapie besser geeignet, als eine Substitutionsbehandlung mit AS-Lösungen allein.
Nicht zuletzt muß gesagt werden, daß diese Beobachtung auch sehr gut mit den Ergebnissen, die wir durch die Berechnung der Transferraten erhalten haben, übereinstimmt (vgl. Lit.: 8, 10, 17, 19, 20, 22, 52, 66, 70).

## 5. DISKUSSION

Die parenterale Ernährung ist seit längerem ein wichtiges medizinisches Problem und wurde deshalb bereits von verschiedenen Autoren in mannigfaltigen Versuchen untersucht (z.B. Lit.: 3, 7, 8, 9, 10, 14, 17, 18, 19, 22, 23 u.a.).
Es wurden Aminosäurelösungen in verschiedenen Zusammensetzungen allein und auch zusammen mit Fettemulsionen und / oder Kohlehydratlösungen infundiert.
Trotzdem war es bisher nicht leicht, den Organismus mit dieser Ernährungsform über längere Zeit so im Stoffwechselgleichgewicht zu halten, wie dies bei oraler Nahrungszufuhr der Fall ist. Häufig wurden bei längerer, ausschließlich parenteraler Ernährung hohe Verluste an körpereigenem Eiweiß beobachtet. So ernährte Personen nahmen nur unbefriedigend zu, oder sie verloren an Körpergewicht. Ein Hauptproblem blieb dabei stets, die Aminosäuren in einer Weise zuführen zu können, daß keine AS-Imbalanzen entstanden.
Man hat deshalb früher versucht, die im Plasma physiologischerweise vorhandenen AS-Relationen bei der Zusammensetzung auch der Infusionslösungen zu berücksichtigen. Nach Verabreichung solcher AS-Lösungen kam es aber ebenfalls zu Verschiebungen der physiologischen Relationen der freien AS und in der Folge zu Verlusten an körpereigenem Protein. Parenterale Ernährungsversuche mit diesen Lösungen blieben daher unbefriedigend. Besser bewährt hat sich dagegen ein schrittweises Vorgehen. Knauff und Mitarbeiter beobachteten zunächst die Veränderungen der Spiegel der freien Plasma-AS, die gesunde Versuchspersonen bei der Resorption einer Diät aus vollwertigen Proteinen z.B. aus Vollei und Kartoffeln zeigten. Sie stellten danach schrittweise AS-Infusionslösungen zusammen,

die die Plasmaaminosäuren gesunder Versuchsperonen, auch wenn diese Infusionslösung über mehrere Tage in üblicher Weise gegeben worden war, so wenig veränderten, daß die Nüchternwerte der Plasmaaminosäuren konstant blieben.
Auch mit einer solchen auf Grund solcher Beobachtungen erhaltenen Lösung ließ sich der Verlust an körpereigenem Protein nicht ganz verhindern, wenn sie als einzige Nahrungsquelle gegeben wurde (Lit.: 48, 49, 51 + 53). Eine weitere Veränderung in der Zusammensetzung des AS-Musters konnte nach Ansicht der Autoren keine besseren Ergebnisse liefern, da ein erheblicher Teil des AS-Angebotes zur Energiegewinnung verwandt wird und weitere Zusammensetzungsänderungen eine erhebliche Verschiebung im Plasmaspiegel bewirkt hätten. In weiteren Untersuchungen wurde daher die AS-Lösung zusammen mit anderen Calorienträgern, nämlich mit Glucoselösungen, Laevuloselösungen sowie mit einer Fettemulsion gegeben (Lit.: 52). Dies entspricht der oralen Nahrungsaufnahme, bei der die Aminosäuren ja fast immer zusammen mit anderen Nährstoffen, nämlich mit Fetten und Kohlenhydraten, resorbiert werden. Diese Nährstoffe können natürlich nicht ohne Einfluß auf die Verwertung von Aminosäuren bleiben.
Bei gleichzeitiger Zufuhr der Aminosäurelösung zusammen mit anderen Nährstoffen ließen sich jedenfalls günstigere Ergebnisse erzielen. Nach der Infusion kam es zu einem geringeren Anstieg der Plasmaaminosäuren, während gleichzeitig die Ausscheidung von Aminostickstoff im Harn zurückging. Die besten Ergebnisse erbrachte dabei die simultane Infusion von AS und Glucose. Hierbei waren die Anstiege fast aller Plasmaaminosäuren nach parenteraler Zufuhr am gleichmäßigsten und die Ausscheidung am Aminostickstoff im Urin am geringsten (Lit.: 52).

Unsere Untersuchungen haben nun gezeigt, wie von Knauff bereits früher vermutet, daß sich die Plasma-AS bei Personen in unterschiedlichem Ernährungszustand verschieden verhalten und zwar sowohl nach einer alleinigen AS-Infusion als auch dann, wenn sie zusammen mit Glucose infundiert wurden. An Normalgewichtigen ließ sich eindeutig bestätigen, daß eine gleichzeitige Glucosezufuhr eine bessere Verwertung parenteral zugeführter AS bewirkt (vgl. Lit.: 3, 19, 20, 22, 25, 31, 49, 52, 54, 58, 66, 78 + 85).
Diese Aussage trifft auch für Kachektische und Adipöse zu, jedoch mit gewissen Unterschieden. Auch die von Knauff und Mitarbeitern früher bei gesunden Versuchspersonen erhaltenen Ergebnisse durften daher nicht ohne Einschränkung auf Personen in unterschiedlichem EZ übertragen werden. Übereinstimmend ließ sich durch simultane Zufuhr von AS und Glucose bei allen von uns untersuchten Personengruppen - mit Ausnahme der von E. Hofmann untersuchten, insulinpflichtigen Diabetikern - eine Steigerung der AS-Utilisation erreichen; bei Kachektischen stiegen die AS-Spiegel im Plasma aber wesentlich geringer an als bei den übrigen Personen! Diese scheinen die zusammen mit Glucose angebotenen Aminosäuren wesentlich schneller zu verwerten.
Bei Adipösen stiegen die AS-Spiegel nach der Infusion weitaus am stärksten an und zwar sowohl nach alleiniger AS-Zufuhr als auch nach gleichzeitiger Glucosegabe. Offenbar verwerten Adipöse die zugeführten AS also langsamer als Normale und noch erheblich langsamer als Kachektische.
In folgenden Untersuchungen muß durch gleichzeitige Bestimmung des Plasmainsulins und der Harnstoffausscheidung an einem größeren Kollektiv zu klären versucht werden, ob Kachektische die nach einer AS- und Glucoseinfusion ver-

mutete Steigerung der Proteinsynthese durch eine stärkere Insulinausschüttung bewerkstelligen und ob diese bei Adipösen vielleicht vermindert ist.
Aus anderen Untersuchungen geht eindeutig die Bedeutung des Insulins für die Einschleusung der Aminosäuren in die Körperzellen hervor (Lit.: 16, 23, 25, 26, 31, 32, 65, 74 + 86). Bei Adipösen, bei denen man in einigen Untersuchungen aber eher erhöhte Insulinwerte gemessen hat, erscheint allerdings eher die Wirkung des vorhandenen Insulins im Plasma im Sinne einer peripheren, erhöhten Resistenz, wie sie bei Diabetikern beobachtet wurde, vorzuliegen (Lit.: 26, 37, 42, 45, 46, 60, 81, 82 + 83). Für diese Annahme spricht auch die in der Literatur beschriebene, exzessive Insulinausschüttung bei Adipösen nach einer Glucosegabe. Wie wir in unseren Untersuchungen zeigen konnten, vermochten die Adipösen auch die gleichzeitige Glucoseinfusion nicht wie die Normalen und noch weniger als die Kachektischen mit einer deutlichen Steigerung der AS-Utilisation zu beantworten. Hierin stimmen also unsere Ergebnisse mit den Literaturangaben gut überein.
Da man sowohl durch die Infusion von AS als auch von Glucose die Insulinausschüttung stimuliert, könnte die starke Beeinflussung der AS-Verwertung, die sich sowohl in den Plasmaspiegeln der AS als auch vor allem in deren Transferraten ausdrückt, zumindest teilweise ein Effekt der Insulinwirkung sein.
Um dies zu bestätigen, hatte L. Hausmann freundlicherweise auch radioimmunologische Insulinbestimmungen parallel zu unseren Aminosäurebestimmungen durchgeführt. Durch ein technisches Versagen waren aber leider zuvor die Plasmaproben aufgetaut und nur noch zum Teil den entsprechenden AS-Bestimmungen zuzuordnen, so daß ein großer Teil der Insulinbestimmungen nicht mehr verwertbar war.

Aus diesem Grund fehlen uns so genauere Hinweise und Vergleichsmöglichkeiten für die Beurteilung der Insulinwirkungen bei unseren Versuchspersonen.
Auch die Unterschiede im Verhalten der Plasma-AS bei Patienten in unterschiedlichem EZ sind wahrscheinlich zumindest teilweise durch eine verschieden starke Insulinwirkung oder auch Insulinausschüttung bedingt. Bekanntlich können verschiedene AS, besonders Alanin, nicht nur die Insulinausschüttung, sondern natürlich auch gegenregulatorisch die Glucagonausschüttung stimulieren. Unterschiede in der Verwertbarkeit verschiedener, parenteral zugeführter AS-Muster müssen daher ebenfalls auf einer unterschiedlich hohen Stimulation der Sekretion von Insulin und seines Antagonisten Glucagon, möglicherweise auch noch anderer Stoffwechselhormone, zurückgeführt werden (vgl. Lit.: 1, 2, 6, 54, 56, 61, 65, 67, 75, 76, 80, 82, 83 + 86).
Die langfristige Diskussion, warum bestimmte, verwertungsadaptierte Aminosäuremuster offenbar zu besseren Stoffwechselergebnissen führen als sogenannte "bedarfsadaptierte AS-Muster" (bei denen der Bedarf allerdings nach völlig anderen Kriterien ermittelt wurde), läßt sich damit wohl beenden.
Die wenigen, sicher verwertbaren Insulinbestimmungen, über die wir bisher verfügen, scheinen aber unsere Vermutungen, daß hier der Kern des Ernährungsproblems mit AS-Mustern liegt, voll zu bestätigen.
Zum Vergleich können an dieser Stelle auch die zusammen mit E. Hofmann an insulinpflichtigen Diabetikern durchgeführten Untersuchungen herangezogen werden. Diese Personen konnten selbstverständlich nicht in der Weise wie stoffwechselgesunde Versuchspersonen nach der gleichzeitigen Glucosegabe mit einer verstärkten Insulinausschüttung reagieren und damit auch ihre AS-Utilisation gegenüber der

alleinigen AS-Gabe nicht steigern; sie zeigten sogar eine geringe Abnahme der AS-Utilisation (vgl. Lit.: 1, 28, 55, 74, 77, 78 + 81).
Dieses Verhalten konnten wir besonders mit der Berechnung der AS-Transferraten aufzeigen. Vergleicht man die drei Gruppen von Normalen, Kachektischen und Adipösen mit diesen Diabetikern, so ähneln sich die Gruppen der Adipösen und der Diabetiker in ihrem Verhalten der freien Plasmaaminosäuren am ehesten, sie sind jedoch noch deutlich darin unterscheidbar, wie wir in der Discriminanzanalyse zeigen konnten.
Interessant wäre in diesem Zusammenhang sowohl die Frage der reaktiven Glukagonausschüttung nach der stimulierten Insulinfreisetzung als auch die Möglichkeit einer Glukagonausschüttung bereits durch die AS-Infusion allein und ihr Einfluß auf die Stoffwechsellage der verschiedenen Versuchspersonen.

War bisher die Beurteilung der AS-Utilisation nur über die Analyse der direkt messbaren AS-Plasmaspiegelveränderungen oder durch umfassende Bilanzuntersuchungen möglich, so ist uns jetzt mit der Bestimmung der AS-Werte und daraus mit der Berechnung der Transferraten ein wesentlich genauerer Einblick in den AS-Stoffwechsel möglich. Dies konnten U. Bürger et al deutlich nachweisen, indem sie eine neu zusammengesetzte AS-Lösung, die sie durch die Berechnung der AS-Clearance und der Transferraten erhalten hatten, Neugeborenen und Frühgeborenen infundieren und im Vergleich zu anderen AS-Lösungen wesentlich günstigere Ergebnisse erzielen (vgl. Lit.: 7, 8, 9 + 10).
Eine neuerliche Veränderung der Zusammensetzung der von uns in unseren Versuchen benutzten AS-Lösung erscheint uns zur Zeit keine vordringliche Aufgabe, obwohl dies über die Berechnung der Transferraten für die einzelnen

Aminosäuren leicht möglich erscheint und eine noch ausgewogenere Infusionslösung vorstellbar wäre. Die erheblichen Unterschiede, die sich in differierenden Infusionsbedingungen und bei unterschiedlichen Personen ergeben, lassen zunächst Untersuchungen an weiteren Patientengruppen, vielleicht auch unter Zusatz weiterer Nährstoffe, auf jeden Fall unter Berücksichtigung der oben schon näher beschriebenen Stoffwechselhormone - wenn dies klinisch durchführbar ist - unter gleichen Bedingungen aussichtsreicher erscheinen, um noch detailliertere Kenntnisse über die Verwertbarkeit infundierter AS bei unterschiedlichen Stoffwechsellagen zu erhalten. Erst wenn ausreichende Kenntnisse z.B. über das Verhalten der Insulin- und Glucagonspiegel sowie die korrespondierenden Blutzuckerspiegel vorliegen, die während und nach parenteraler Zufuhr von AS auch zusammen mit anderen Nährstoffen zu beobachten sind, wäre möglicherweise eine erneute Überprüfung der Zusammensetzung der von uns verwendeten AS-Lösung sinnvoll.

Abschließend möchten wir aber auch auf die Schwierigkeiten hinweisen, die bei einer solch aufwendigen Untersuchung im klinischen Bereich zwangsläufig auftreten müssen. Oft ist es aus technischen Gründen nicht möglich, alle zur Beurteilung des AS-Stoffwechsels nützlichen Parameter am gleichen Probanden zu bestimmen, wie dies für differenziertere Aussagen zu fordern ist.

Immerhin eröffnen die vorgegebenen Untersuchungen neue Möglichkeiten, Probleme der parenteralen Ernährung besser angehen zu können. Mit Hilfe der verwendeten statistischen Verfahren, wie z.B. der Discriminanzanalyse, war es möglich, Stoffwechselgesunde und nur nach dem Körpergewicht differenzierte Versuchspersonen, aus der Kenntnis weniger AS-Plasmawerte eindeutig voneinander zu trennen.

Wenn wir über umfangreichere Untersuchungsergebnisse von vielen Personen in verschiedenen Stoffwechsellagen verfügen, könnten wir möglicherweise allein mit der Kenntnis einiger Plasma-AS-Werte diese Personen in Gruppen von Personen mit gleicher Stoffwechsellage einordnen. Möglicherweise eröffnen sich dadurch in der Zukunft auch diagnostische Möglichkeiten, die noch über die diagnostischen Aussagen hinausgehen, die man bisher aus der Analyse der freien Plasmaaminosäuren in der Klinik gewonnen hat, und erlauben uns den AS-Stoffwechsel noch besser zu beurteilen, damit ein weiterer Schritt zur Lösung der Probleme in der parenteralen Ernährung gemacht werden kann.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei gesunden Versuchspersonen mit deutlich unterschiedlichem Körpergewicht wurde das Verhalten der freien Plasma-AS nach alleiniger Zufuhr einer AS-Lösung (Aminoplasma LX-10) und nach Infusion derselben Lösung zusammen mit Glucose untersucht. Dazu wurde die Glucoselösung stets so dosiert, daß ihr Kaloriengehalt das 1,5-fache der AS-Lösung betrug.
Die Blutentnahmen erfolgten an beiden Infusionstagen zuerst nüchtern vor Infusionsbeginn, dann nach vier Stunden, also direkt nach Infusionsende, eine Stunde und schließlich ein letztes Mal drei Stunden nach Infusionsende.

In den durch die Aufarbeitung des Vollblutes gewonnenen Plasmaproben wurden schließlich mit einem AS-Autoanalysator die zwanzig physiologisch im Plasma vorkommenden freien AS quantitativ bestimmt. Die AS-Werte in mikro Mol/l wurden dann mit verschiedenen Verfahren untersucht, zwischen den Patienten und dann in den vorher nach dem Körpergewicht zusammengestellten Gruppen verglichen.

Daraus resultierten folgende Befunde:

1. Patienten mit deutlich unterschiedlichem Körpergewicht unterscheiden sich auch in der Zusammensetzung ihrer freien Plasmaaminosäuren.
   Diese Erkenntnis wurde von uns nachgewiesen:
   a) in der Analyse der freien Plasmaaminosäuren
   b) in den berechneten AS-Transferraten
   c) im Vergleich ketoplastischer und glucoplastischer Aminosäuren dieser Analysen
   d) im Vergleich essentieller und nichtessentieller AS, insbesondere nach der Infusion von AS und auch Glucose und
   e) in mehreren statistischen Verfahren, insbesondere in einer Discriminanzanalyse.

2. Nach Infusion einer AS-Lösung allein trat dieser Unterschied zwischen den Personen in unterschiedlichem EZ deutlicher in Erscheinung. Bei allen untersuchten Personen stiegen die Spiegel der freien AS im Plasma stärker an; am stärksten bei Adipösen und am geringsten bei Kachektischen.
   Die AS-Werte der Normalgewichtigen lagen zwischen denen der eben genannten Gruppen.

3. Schon eine Stunde nach Infusionsende kam es bei allen Personen zu einem deutlichen Absinken des Plasma-AS-Spiegels. In einigen Fällen wurden zu diesem Zeitpunkt bereits die Nüchternwerte wieder erreicht.

4. Drei Stunden nach Infusionsende war der AS-Spiegel bei allen Versuchspersonen nur noch unwesentlich gegenüber dem eine Stunde nach Infusion gemessenen Wert verändert und zwar fiel der Plasmaspiegel einzelner AS noch etwas weiter ab, andere AS blieben etwa gleich, wieder andere stiegen auch geringfügig an.

5. Nach simultaner Zufuhr von L-Aminosäure und Glucose war bei allen untersuchten Personen die Verschiebung des Plasma-AS-Spiegels weniger ausgeprägt und dies sowohl gegenüber den Nüchternwerten als auch gegenüber den nach alleiniger AS-Gabe gemessenen Werten.
   Es wurden erheblich geringere Anstiege der einzelnen Aminosäuren beobachtet, wenn gleichzeitig Glucose infundiert worden war.
   Auch hierbei war die Zunahme des Gesamtaminostickstoffs im Plasma bei Kachektischen deutlich geringer als bei Normalgewichtigen und bei diesen wiederum eindeutig geringer als bei Adipösen.

6. Die Verwertung parenteral zugeführter AS war bei gleichzeitiger Glucosegabe bei allen untersuchten Gruppen damit wesentlich besser als bei alleiniger AS-Zufuhr.
   Bemerkenswert ist, daß dies bei den von E. Hofmann unter-

suchten, insulinpflichtigen Diabetikern nicht der Fall war.
Hierin stimmten unsere Ergebnisse mit denen früherer Untersuchungen von Knauff und Mitarbeitern gut überein.

7. Kachektische verwerteten parenteral angebotene AS wesentlich schneller als Normale und Adipöse. Dies zeigte sich deutlich in einem geringeren Anstieg ihrer freien AS im Plasma und noch deutlicher in der Berechnung des AS-Transfers.
Bei gleichzeitiger Infusion von Glucose kam es bei dieser Gruppe zu einer noch besseren Verwertung der verabreichten Aminosäuren.
Adipöse zeigten nach AS-Zufuhr - mit und auch ohne gleichzeitige Glucosegabe - die weitaus größten Anstiege der freien AS im Plasma. Dies spricht sehr dafür, daß sie die angebotenen AS nicht so schnell verwerten konnten; auch hier war dieses Verhalten am besten an den AS-Transferraten zu erkennen.

8. Eine parenterale Ernährung mit einer AS-Lösung wird zwar durch die simultane Zufuhr von AS und Glucose allgemein begünstigt, weil hierdurch bei allen Patienten (mit Ausnahme insulinpflichtiger Diabetiker) eine bessere AS-Verwertung erreicht wird, sie ist jedoch bei Personen in deutlich unterschiedlichem EZ so different, daß ein individuelles Vorgehen bei der Verabreichung beider Infusionen unbedingt geboten erscheint.

9. Mit der Berechnung der Transferraten einzelner AS konnten wir die oben gemachten Feststellungen eindeutig bestätigen.
Kachektische Personen erreichten sowohl nach AS-Zufuhr allein als auch besonders nach simultaner Glucosegabe die höchsten AS-Transferraten.
Adipöse zeigten an beiden Versuchstagen jeweils den niedrigsten AS-Transfer, während Normale in ihren Transferraten

zwischen den oben genannten Gruppen lagen, d. h. sie erreichten einen deutlich höheren Transfer als Adipöse, jedoch ohne jemals die sehr hohen Transferraten Kachektischer zu erreichen.
Nach einer AS- und Glucoseinfusion war in allen drei untersuchten Gruppen eine Steigerung des AS-Transfers festzustellen. Diese Steigerung war bei Adipösen gegenüber den beiden anderen Gruppen recht gering (vgl. Abb. 19-25 auf den Seiten 45, 46 und 48).
Bei Kachektischen wurde eine außerordentlich hohe Steigerung um über 100 % gegenüber alleiniger AS-Infusion erreicht.

10. Die parenterale Ernährung darf nach unseren Untersuchungen nicht ohne Berücksichtigung des Körpergewichtes und des Allgemeinbefindens des Patienten gehandhabt werden. Bei kachektischen Personen ist eine relativ größere Infusionsmenge von AS und Glucose zu geben. Auch abgesehen von der Bedarfsfrage, sollten Adipösen eine geringere Menge an AS zugeführt werden, weil diese Personen infolge ihrer geringeren Verwertungsrate für AS einen wesentlich stärkeren Anstieg der freien AS im Plasma erkennen lassen und daher stärker zu AS-Imbalanzen während einer parenteralen Ernährung neigen.
Klinische Nebenwirkungen sind daher bei diesen Personen auch eher zu erwarten als z.B. bei Kachektischen, obwohl wir dies bei unseren zeitlich allerdings kurzen Infusionsversuchen nicht erkennen konnten.

Welche unterschiedlichen Stoffwechselverhältnisse bei den verschiedenen Personen durch die Infusion angeregt werden und das unterschiedliche Verhalten der drei untersuchten Gruppen bedingen, muß in weiteren Untersuchungen noch geklärt werden.

## 7. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tabelle 9

Normalgewichtige 1. Versuchstag, nur AS-Infusion

Mittelwerte = $\bar{x}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

| Aminosäure | nüchtern | direkt nach Infusionsende | 1 Stunde nach Infusionsende | 3 Stunden nach Infusionsende |
|---|---|---|---|---|
| 1 Asparagins. | 54,40 | 221,60 | 71,12 | 46,66 |
| 2 Threonin | 147,34 | 426,38 | 242,22 | 149,10 |
| 3 Serin | 103,88 | 241,50 | 146,76 | 91,96 |
| 4 Glutamins. | 532,24 | 727,60 | 625,94 | 511,46 |
| 5 Prolin | 454,54 | 1038,40 | 797,20 | 457,50 |
| 6 Glycin | 198,02 | 901,82 | 336,16 | 226,44 |
| 7 Alanin | 331,34 | 1401,50 | 574,58 | 357,78 |
| 8 -ABS | 31,62 | 62,36 | 51,80 | 33,02 |
| 9 Valin | 215,66 | 592,58 | 350,50 | 247,62 |
| 10 Cystin | 60,40 | 41,00 | 27,32 | 43,80 |
| 11 Methionin | 35,72 | 240,70 | 83,04 | 37,32 |
| 12 Iso-Leucin | 62,58 | 355,70 | 95,26 | 50,94 |
| 13 Leucin | 104,94 | 649,96 | 206,26 | 118,84 |
| 14 Tyrosin | 56,62 | 132,78 | 78,70 | 49,34 |
| 15 Phenylalanin | 114,34 | 607,94 | 208,88 | 140,64 |
| 16 Ornithin | 79,46 | 394,04 | 169,78 | 96,56 |
| 17 Lysin | 105,06 | 539,84 | 200,25 | 127,54 |
| 18 Histidin | 184,30 | 559,50 | 216,32 | 137,80 |
| 19 Tryptophan | 27,16 | 29,06 | 25,90 | 17,00 |
| 20 Arginin | 122,10 | 626,28 | 195,50 | 116,58 |

Tabelle 10

Kachektische 1. Versuchstag, nur AS-Infusion

Mittelwerte = $\bar{x}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

| Aminosäure | nüchtern | direkt nach Infusionsende | 1 Stunde nach Infusionsende | 3 Stunden nach Infusionsende | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 Asparagins. | 50,98 | 157,22 | 56,16 | 50,02 | |
| 2 Threonin | 155,74 | 361,86 | 178,08 | 135,46 | |
| 3 Serin | 100,72 | 229,12 | 118,52 | 213,34 | |
| 4 Glutamins. | 545,82 | 789,10 | 599,20 | 577,56 | |
| 5 Prolin | 515,04 | 1073,34 | 782,92 | 561,26 | |
| 6 Glycin | 315,28 | 875,82 | 353,76 | 300,48 | |
| 7 Alanin | 337,12 | 998,96 | 414,32 | 299,50 | |
| 8 -ABS | 18,78 | 34,50 | 27,14 | 28,36 | |
| 9 Valin | 177,72 | 475,76 | 271,42 | 238,58 | |
| 10 Cystin | 65,72 | 120,80 | 48,98 | 40,98 | |
| 11 Methionin | 17,06 | 106,72 | 179,38 | 32,72 | |
| 12 Iso-Leucin | 55,38 | 251,44 | 82,12 | 58,14 | |
| 13 Leucin | 96,08 | 432,34 | 162,30 | 120,14 | |
| 14 Tyrosin | 48,18 | 97,32 | 65,02 | 48,94 | |
| 15 Phenylalanin | 89,74 | 374,64 | 162,26 | 103,94 | |
| 16 Ornithin | 74,54 | 291,66 | 176,82 | 103,56 | |
| 17 Lysin | 97,64 | 299,92 | 132,66 | 114,30 | |
| 18 Histidin | 156,72 | 364,22 | 172,22 | 139,42 | |
| 19 Tryptophan | 7,82 | 10,14 | 7,96 | 5,42 | 1) |
| 20 Arginin | 105,30 | 131,23 | 161,90 | 121,14 | |

1) Bei dieser Aminosäure konnte in zwei Fällen kein Plasmaspiegel gemessen werden.

Tabelle 11

Adipöse 1. Versuchstag, nur AS-Infusion

Mittelwerte = $\bar{x}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

| Aminosäure | nüchtern | direkt nach Infusionsende | 1 Stunde nach Infusionsende | 3 Stunden nach Infusionsende |
|---|---|---|---|---|
| 1 Asparagins. | 47,58 | 422,98 | 66,50 | 39,98 |
| 2 Threonin | 117,54 | 652,52 | 193,46 | 101,74 |
| 3 Serin | 84,76 | 354,10 | 106,96 | 63,56 |
| 4 Glutamins. | 527,22 | 1231,18 | 667,92 | 411,08 |
| 5 Prolin | 418,04 | 1365,66 | 1058,32 | 440,84 |
| 6 Glycin | 221,94 | 1718,44 | 350,14 | 190,88 |
| 7 Alanin | 278,76 | 2631,92 | 592,54 | 305,22 |
| 8 -ABS | 41,76 | 97,54 | 66,02 | 54,72 |
| 9 Valin | 214,74 | 1000,14 | 419,84 | 236,04 |
| 10 Cystin | 99,26 | 65,28 | 67,38 | 33,98 |
| 11 Methionin | 16,60 | 358,30 | 87,54 | 32,44 |
| 12 Iso-Leucin | 67,32 | 588,70 | 139,28 | 54,54 |
| 13 Leucin | 127,88 | 1081,68 | 274,08 | 121,32 |
| 14 Tyrosin | 41,06 | 157,46 | 82,72 | 24,90 |
| 15 Phenylalanin | 131,40 | 895,28 | 324,32 | 121,32 |
| 16 Ornithin | 66,64 | 533,28 | 225,26 | 96,22 |
| 17 Lysin | 92,14 | 789,94 | 193,26 | 90,88 |
| 18 Histidin | 163,30 | 570,02 | 252,42 | 119,12 |
| 19 Tryptophan | 38,62 | 54,54 | 33,78 | 27,16 |
| 20 Arginin | 94,54 | 1062,86 | 180,02 | 96,18 |

Tabelle 12

Normalgewichtige 2. Versuchstag, AS- und Glucoseinfusion

Mittelwerte = $\bar{x}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

| Aminosäure | nüchtern | direkt nach Infusionsende | 1 Stunde nach Infusionsende | 3 Stunden nach Infusionsende |
|---|---|---|---|---|
| 1 Asparagins. | 60,60 | 101,46 | 52,06 | 50,86 |
| 2 Threonin | 129,34 | 266,36 | 142,12 | 154,76 |
| 3 Serin | 96,22 | 150,36 | 77,68 | 100,40 |
| 4 Glutamins. | 480,34 | 560,10 | 387,08 | 480,26 |
| 5 Prolin | 410,10 | 786,86 | 503,02 | 550,44 |
| 6 Glycin | 217,80 | 601,50 | 233,66 | 237,56 |
| 7 Alanin | 292,62 | 939,66 | 467,84 | 425,22 |
| 8 -ABS | 33,30 | 44,44 | 31,56 | 34,72 |
| 9 Valin | 193,78 | 340,72 | 199,62 | 202,70 |
| 10 Cystin | 88,52 | 22,48 | 28,04 | 44,20 |
| 11 Methionin | 17,28 | 113,40 | 56,14 | 28,94 |
| 12 Iso-Leucin | 58,42 | 147,64 | 48,24 | 39,74 |
| 13 Leucin | 102,76 | 280,48 | 93,88 | 95,44 |
| 14 Tyrosin | 42,74 | 112,08 | 42,34 | 38,28 |
| 15 Phenylalanin | 101,34 | 366,32 | 159,40 | 111,10 |
| 16 Ornithin | 63,98 | 299,70 | 121,72 | 88,16 |
| 17 Lysin | 106,60 | 277,50 | 138,20 | 125,52 |
| 18 Histidin | 181,84 | 300,20 | 141,54 | 145,46 |
| 19 Tryptophan | 18,52 | 26,48 | 15,34 | 17,98 |
| 20 Arginin | 100,34 | 327,94 | 130,48 | 129,70 |

Tabelle 13

Kachektische 2. Versuchstag, AS- und Glucoseinfusion

Mittelwerte = $\bar{x}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

| Aminosäure | nüchtern | direkt nach Infusionsende | 1 Stunde nach Infusionsende | 3 Stunden nach Infusionsende | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 Asparagins. | 72,24 | 114,04 | 45,82 | 47,84 | |
| 2 Threonin | 165,50 | 225,26 | 136,82 | 134,44 | |
| 3 Serin | 118,64 | 148,30 | 82,82 | 85,52 | |
| 4 Glutamins. | 628,82 | 628,84 | 454,84 | 502,72 | |
| 5 Prolin | 587,36 | 724,88 | 577,64 | 542,22 | |
| 6 Glycin | 371,26 | 631,78 | 307,80 | 290,52 | |
| 7 Alanin | 536,54 | 721,58 | 403,52 | 385,48 | |
| 8 -ABS | 74,28 | 30,12 | 25,40 | 27,46 | |
| 9 Valin | 219,16 | 320,44 | 177,56 | 185,12 | |
| 10 Cystin | 70,54 | 41,16 | 49,64 | 52,38 | |
| 11 Methionin | 40,84 | 102,94 | 41,48 | 31,94 | |
| 12 Iso-Leucin | 71,40 | 153,98 | 51,02 | 42,72 | |
| 13 Leucin | 130,64 | 269,56 | 97,24 | 80,72 | |
| 14 Tyrosin | 58,66 | 71,10 | 47,48 | 53,58 | |
| 15 Phenylalanin | 93,54 | 234,36 | 143,14 | 117,06 | |
| 16 Ornithin | 111,22 | 205,80 | 119,88 | 80,82 | |
| 17 Lysin | 151,24 | 228,64 | 112,44 | 113,62 | |
| 18 Histidin | 204,28 | 263,98 | 113,44 | 120,60 | |
| 19 Tryptophan | 2,02 | 5,42 | 1,66 | 3,16 | 1) |
| 20 Arginin | 153,66 | 213,96 | 120,82 | 114,90 | |

1) Bei dieser Aminosäure konnte in drei Fällen kein Plasmaspiegel gemessen werden.

Tabelle 14

Adipöse 2. Versuchstag, AS- und Glucoseinfusion

Mittelwerte = $\bar{x}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

| Aminosäure | nüchtern | direkt nach Infusionsende | 1 Stunde | 3 Stunden |
|---|---|---|---|---|
| 1 Asparagins. | 44,88 | 152,18 | 57,14 | 41,72 |
| 2 Threonin | 94,80 | 346,48 | 109,98 | 115,76 |
| 3 Serin | 84,06 | 203,32 | 70,26 | 71,30 |
| 4 Glutamins. | 494,42 | 989,44 | 420,16 | 458,82 |
| 5 Prolin | 381,42 | 966,30 | 536,44 | 468,78 |
| 6 Glycin | 211,70 | 875,46 | 239,86 | 247,78 |
| 7 Alanin | 291,50 | 1362,38 | 405,08 | 436,70 |
| 8 -ABS | 44,76 | 75,90 | 51,00 | 47,64 |
| 9 Valin | 191,66 | 563,34 | 208,40 | 187,84 |
| 10 Cystin | 83,88 | 124,48 | 48,96 | 56,60 |
| 11 Methionin | 25,54 | 152,56 | 51,78 | 32,50 |
| 12 Iso-Leucin | 59,60 | 215,70 | 54,54 | 35,88 |
| 13 Leucin | 106,46 | 517,22 | 119,52 | 74,90 |
| 14 Tyrosin | 33,94 | 103,04 | 46,44 | 40,88 |
| 15 Phenylalanin | 90,74 | 385,00 | 152,86 | 87,14 |
| 16 Ornithin | 69,96 | 343,32 | 138,08 | 87,90 |
| 17 Lysin | 102,80 | 422,66 | 143,50 | 105,20 |
| 18 Histidin | 171,48 | 509,42 | 168,78 | 129,00 |
| 19 Tryptophan | 34,42 | 39,08 | 24,92 | 22,66 |
| 20 Arginin | 90,16 | 529,64 | 142,38 | 100,60 |

Tabelle 15

$\bar{x}$ der Transferraten des 1. Versuchstages, AS-Infusion

| AS | Normale | Kachektische | Adipöse |
|---|---|---|---|
| Asp | 0,9954789 mg | 1,2176730 mg | 0,6461834 mg |
| Thr | 3,9716409 mg | 3,7820679 mg | 2,9651373 mg |
| Ser | 3,8639162 mg | 3,0675416 mg | 2,1232015 mg |
| Glu | 8,8670710 mg | 8,3681177 mg | 5,7970373 mg |
| Pro | 10,1626690 mg | 11,0153590 mg | 7,7019662 mg |
| Gly | 4,8738985 mg | 7,5868897 mg | 5,9388162 mg |
| Ala | 10,3895080 mg | 13,7728090 mg | 6,3050196 mg |
| Val | 4,7315572 mg | 4,7459458 mg | 3,0117726 mg |
| Cys | 2,1467328 mg$^{x}$ | 2,0441577 mg$^{x}$ | 8,5040766 mg |
| Met | 1,8449947 mg | 1,5716589 mg$^{x}$ | 0,5949810 mg |
| I-Leu | 2,3477221 mg | 3,0422173 mg | 1,9945628 mg |
| Leu | 4,7619997 mg | 5,5681972 mg | 3,3720252 mg |
| Tyr | 1,1559444 mg | 1,3939531 mg | 2,2490085 mg |
| Phe | 2,5532649 mg | 3,1590195 mg$^{x}$ | 1,7758710 mg$^{x}$ |
| Orn | 1,6464338 mg | 2,0699723 mg | 1,1553362 mg |
| Lys | 3,8958622 mg | 6,3370061 mg | 3,0315238 mg |
| His | 5,9360543 mg | 7,8337336 mg | 5,1165469 mg |
| Try | 3,6385708 mg | 4,1541532 mg | 3,4666707 mg |
| Arg | 4,7681934 mg | 6,3470350 mg | 3,2633386 mg |

Alle Zahlenangaben sind in mg/kgKG und Stunde zu verstehen.
Eine Berechnung der Transferraten für die AS -ABS ist leider nicht möglich, weil diese AS nicht mit der Infusion zugeführt wird.
Bei den mit x gekennzeichneten Werten ist die Anzahl n, normalerweise = 5, jeweils um einen Wert kleiner.

Tabelle 16

$\bar{x}$ der Transferraten des 2. Versuchstages, AS+G-Infusion

| AS | Normale | Kachektische | Adipöse |
|---|---|---|---|
| Asp | 2,5786992 mg | 2,9978198 mg | 1,7943265 mg |
| Thr | 5,3333152 mg | 9,6615049 mg | 2,8514430 mg |
| Ser | 4,1166520 mg | 5,4215466 mg | 2,7680650 mg |
| Glu | 9,8783440 mg | 11,9842460 mg | 6,4366222 mg |
| Pro | 11,9200840 mg | 18,9297200 mg | 9,3255859 mg |
| Gly | 7,5679671 mg | 16,6075910 mg | 4,9100487 mg |
| Ala | 12,1287710 mg | 18,7851480 mg | 6,8333095 mg |
| Val | 7,3565959 mg | 10,1784070 mg | 4,3376267 mg |
| Cys | 2,7061254 mg$^{x}$ | 2,6031383 mg | 1,5798835 mg |
| Met | 1,4411512 mg$^{x}$ | 2,7850476 mg | 0,8672579 mg$^{x}$ |
| I-Leu | 5,4997640 mg | 8,3959871 mg | 6,9367201 mg |
| Leu | 8,2689729 mg | 17,4047030 mg | 5,0944536 mg |
| Tyr | 1,8105070 mg | 2,2608373 mg | 0,9039687 mg |
| Phe | 3,7070169 mg | 5,4100015 mg$^{x}$ | 3,5277917 mg$^{x}$ |
| Orn | 2,3096939 mg | 6,7219458 mg | 1,6704901 mg |
| Lys | 7,9699425 mg | 15,6463810 mg | 4,5216363 mg |
| His | 11,1175700 mg | 15,1135450 mg | 6,1742670 mg |
| Try | 2,7551192 mg$^{x}$ | 1,6771217 mg$^{x}$ | 4,1731883 mg |
| Arg | 7,9162906 mg | 20,5071430 mg | 3,9536357 mg |

Alle Zahlenangaben sind in mg/kgKG und Stunde zu verstehen.
Eine Berechnung der Transferraten für die AS -ABS ist leider nicht möglich, weil diese AS nicht mit der Infusion zugeführt wird.
Bei den mit x gekannzeichneten Werten ist die Anzahl n, normalerweise = 5, jeweils um einen Wert kleiner.

Tabelle 17

Summen aller Transferraten der drei Gruppen

(in mgAS/kgKG x h)

| | Normale | Kachektische | Adipöse |
|---|---|---|---|
| nach AS | 82,551306 | 97,077502 | 69,013068 |
| nach AS+G | 116,382560 | 193,091800 | 78,060339 |
| Differenz in mg | + 33,8126 | + 96,0143 | + 9,047271 |
| in % | + 40,98 | + 98,90 | + 13,10 |

nach AS = 1. Versuchstag
nach AS+G = 2. Versuchstag

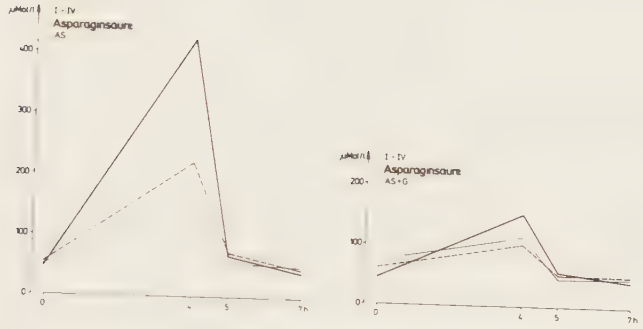



Abb. 22

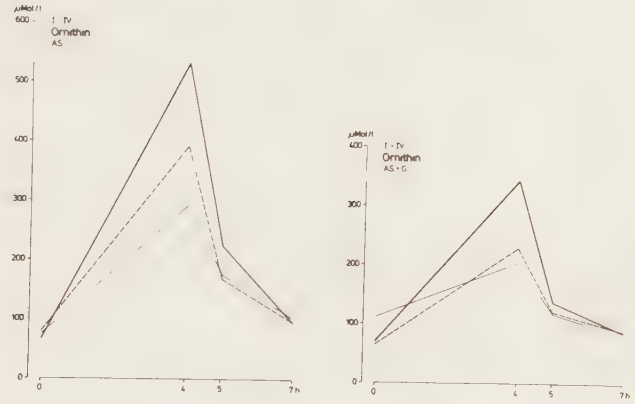



Abb. 23

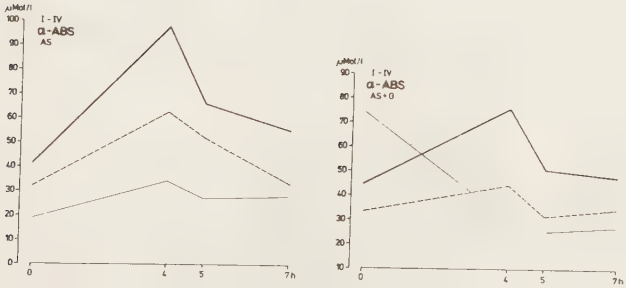



Abb. 24

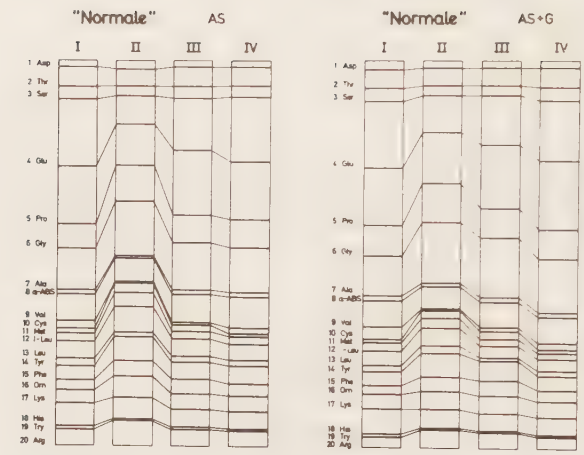



Abb. 25

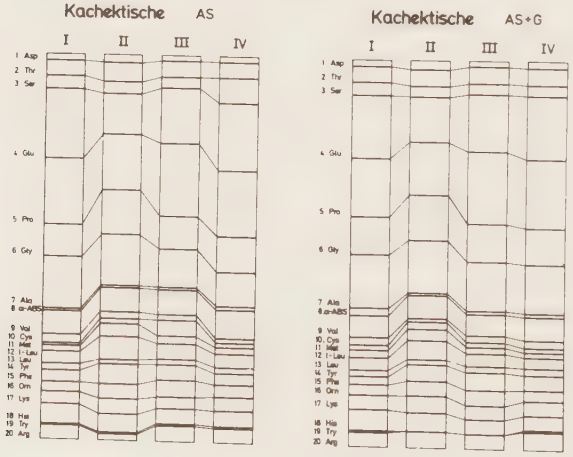



Abb. 26

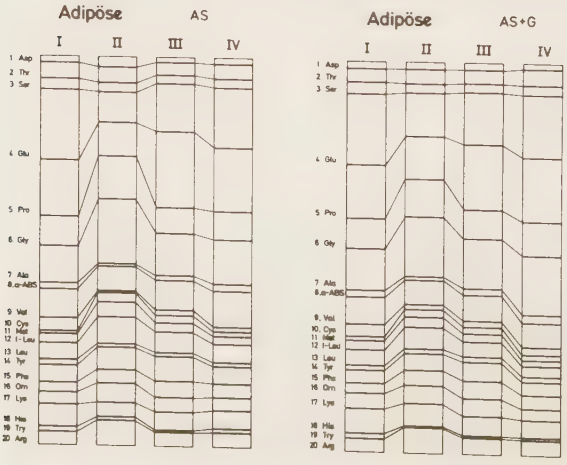



Abb. 27

## 8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S


1. AGUILAR-PARADA, E.; A. M. EISENTRAUT and R. H. UNGER;
   Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects
   Amer. J. Med. Sci. 257: 415, 1969

2. AGUILAR-PARADA, E.; A. M. EISENTRAUT and R. H. UNGER;
   Effects of starvation on plasma pancreatic glucagon in normal man
   Diab. 18: 717-723, 1969

3. BÄSSLER, K. H.;
   Die Bedeutung der Brennstoffzufuhr für die Körperfunktionen
   Zschr. für Ernährungswissenschaft Bd. 11 Heft 3, 1972

4. BLACKBURN, G. L.; J. P. FLATT; G. H. A. CLOWES;
   T. F. O'DONNELL; T. E. HENSLE;
   Protein sparing therapy during periods of starvation with sepsis or trauma
   Amer. Surg. 177: 588-594, 1973

5. BODE, J. CH.;
   Stoffwechselstörungen durch intravenöse Gabe von Fructose oder Sorbit
   Internist 14: 335-336, 1973

6. BRAY, G. A.; D. A. FISHER; I. J. CHOPRA;
   Relation of thyroid hormones and body weight
   Lancet 1: 1206-1208, 1976

7. BÜRGER, U.; WOLF, H.;
   Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen. 1. Die freien AS im Serum von Frügeborenen und hypotrophen NG.
   Z. Kinderheilk. 120; 29-36, 1975

8. BÜRGER, U.; WOLF, H.;
Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter AS bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen. 2. Bestimmung der Eliminationshalbwertzeit, Eliminationskonstanten, Transfer und Clearance der AS nach Kurzinfusion eines Gemisches aus L - Aminosäuren
Z. Kinderheilk. 120: 87-99, 1975

9. BÜRGER, U.; WOLF, H.;
Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen. 3. Zusammenstellung einer AS-Lösung nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten
Europ. J. Pediat. 122, 169-175, 1976

10. BÜRGER, U.; WOLF, H.;
Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen. 4. Blutspiegelkontrollen während der Infusion einer nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten zusammengesetzten Aminosäurelösung
Europ. J. Pediat. 123: 43-50, 1976

11. BÜRGER, U.;
Persönliche Mitteilungen über die Berechnung von AS-Transferraten nach parenteraler AS-Zufuhr; 1976

12. BYINGTON, M. H.; JEAN, M. HOWE;
Effect of level and proportion of methionine and cystine on plasma amino acids of young rats
J. Nutr. 102: 995-1000, 1972

13. CHAUSSAIN, J. L.; GEORGES, P.; OLIVE, G.; JOB, J. C.;
Effect of 24 hour fast in obese children
Biomed. (Express). 25: 299-302, 1976

14. CHAN, J. C. M.; M. MALEKZADEH; J. HURLEY;
pH and titratable acidity of amino acid mixtures used in hyperalimentation
JAMA Vol. 220: No 8, 1972

15. CHAN, J. C. M.; CHAIMOVITZ, C.; REBECCA, S. W.;
Acidity, osmolality, electrolyte and amino acid concentration of casein-hydrolysate and synthetic amino acid solutions
Clin. Biochem. 6: 46-52, 1973

16. CROFFORD, O. B.; MINEMURA, T.; LACY, W. W.;
Effect of insulin on the transport and metabolism of amino acids in isolated fat cells
Horm. Metab. Research 2: Suppl. 2: 120-124, 1970

17. DAS, J. B.; R. M. Filler;
Amino acid utilisation during total parenteral nutrition in the surgical neonate
J. of Ped. Surg. Vol 8, No 5; 1973

18. DECKNER, K.; BRAND, K.; KOFRANY, E.;
Untersuchungen über die Verträglichkeit und biologische Wertigkeit von parenteral verabrechten Aminosäuremustern
Klin. Wschr. 48: 795, 1970

19. DOBERSKY', P.; DOBERSKA', M.;
Die wichtigsten Probleme der parenteralen und peroralen Ernährungsrehabilitation in der inneren Medizin und in der Chirurgie
Zschr. für Ernährungswissensch. Suppl. 13: 1-11, 1972

20. DUDRICK, S. J.; MACFADYEN, B. v.; BUREN, C. T. v.; RUBERG, R. L.; MAYNARD, A. T.;
Parenteral hyperalimantation. Metabolic problems and solutions
Anales of Surgery Vol. 176; No 3, 259-264, 1972

21. DUDRICK, S. J.; WILLMORE, D. W.; VARS, H. M.;
Longterm total parenteral nutrition with growth, developement and positive nitrogen balance
Surg. 64: 134-142, 1973

22. FEKL, W.;
Aminosäuren in der parenteralen Ernährung
Zschr. für Ernährungswissensch. 13; 16-27, 1972

23. FAJANS, S. S.; J. C. FLOYD; R. F. KNOPF; J. W. CONN;
Effect of amino acids and proteins on insulin secretion in man
Rec. Progr. Hormon Res. 23: 617, 1967

24. FEHLIG, P.; E. Marliss; T. POCEFSKY; G. F. CAHILL;
Amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis in man
Amer. J. Clin. Nutr. 23: 986, 1970

25. FEHLIG, P.; J. WAHREN;
Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism
J. Clin. Invest. 50: 1702, 1971

26. FEHLIG, P.; E. MARLISS; G. F. CAHILL;
Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity
N. Engl. J. Med. 281: 811, 1969

27. FEHLIG, P.; T. POCEFSKY; E. MARLISS; G. F. CAHILL;
Alanine, key role in gluconeogenesis
Science 167: 1003, 1970

28. FEHLIG, P.; E. MARLISS;
The glycenic response to arginine in man
Diab. 21: 308-310, 1972

29. FEHLIG, P.; E. MARLISS; O. E. OWEN; G. F. CAHILL;
Blood glucose and gluconeogenesis in fasting man
Arch. Intern. Med. 123: 293, 1969

30. FEHLIG, P.; O. E. OWEN; J. WAHREN; G. F. CAHILL;
Amino acid metabolism during prolonged starvation
J. Clin. Invest. 48: 584, 1969

31. FEHLIG, P.;
Interaction of insulin and amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis
Isr. J. Med. 8: 262-270, 1972

32. FLOYD, J. C.; S. S. FAJANS; J. W. CONN; R. F. KNOPF; J. RULL;
Stimulation of insulin secretion by amino acids
J. of Clin. Invest. Vol. 45, No 9, 1966

33. FRASSO, G. S.; A. MESSINE; D. R. VIGO; G. REITANO;
Insulin secretion in the premature infant
Diab. Vol. 22: No 5, 1973

34. FÜRST, P.; B. JOSEPHSON; B. PHILIPSON;
Introduction of $^{15}N$ into proteins of the rat
Ciochem. J. 129: 12, 1972

35. FÜRST, P.; B. JOSEPHSON; E. PHILIPSON;
The effect on the nitrogen balance of the ratio essential/nonessential amino acids in intravenously infused solutions
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26: 319-326, 1970

36. GIORDANO, C.; M. E. PHILLIPE et all;
Utilisation of ketoacid analogues of Valine and Phenylalanine in healthy and uraemia
The Lancet Jan. 22: 178-182, 1972

37. GREY, N.; D. M. KIPINGS;
Effect of diet composition on the hyperinsulinaemia of obesity
N. Engl. J. Med. 285: 827-831, 1971

38. HAUSMANN, L.;
Radioimmunologische Insulinbestimmungen für die Klinik
Diagnostik 1/74 Seite 21-23,

39. HEIRD, W. C.; R. B. DELL; J. M. DRISCOLL; B. GREBIN; R. W. WINTERS;
Metabolic acidosis resulting from intravenous alimenta-

tion mixtures containing synthetic amino acids
The New Engl. J. of Med. Vol. 287, No 19, 1972

40. HOFMANN, E.;
Die freien Plasmaaminosäuren nach einer Aminosäure- und Glucoseinfusion bei Patienten mit Diabetes mellitus im Druck

41. HOOVER, H. C.; J. P. GRANT; C. GORSCHBOTH; A. S. KETCHAM;
Nitrogen sparing intravenous fluids in postoperative patients
The New Engl. J. of Med. Seiten 172-175, 1975

42. ITALLIE, T. B. van; R. G. CAMPBELL;
Multidisciplinary approach to the problem of obesity
J. of Amer. Diet. Ass. 61: 385-390, 1972

43. JAMES, L. B.;
The addition of a dual-column system of amino acid analysis to the Technicon Autoanalyzer
Lab. Pract. 21: 639-642, 1972

44. JÜRGENS, P. und DOLIF, D.;
Die Bedeutung nichtessentieller AS für den Stickstoffhaushalt des Menschen unter parenteraler Ernährung
Klin. Wschr. 46. Jahrg. Heft 3, S. 131-143, 1968

45. KARAN, J. H.; GRODSKY and P. H. FORSHAM;
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay
Diab. 12: 197, 1963

46. KAPLAN, M. L.; LEVEILLE, G. A.;
Calorigenic response in obese and nonobese women
Amer. J. Clin. Nutr. 29: 1108-1113, 1976

47. KELMAN, L.; S. J. SAUNDERS; S. WICHT; L. FRITH; A. CORRIGALL; R. E. KIRSCH; J. TERBLANCHE;
The effect of amino acids on albumin synthesis by the isolated perfused rat liver
Biochem. J. 129: 805-809, 1972

48. KNAUFF, H. G.; SEYBOLD, D.; KANTERS, A.;
Freie Plasmaaminosäuren und Blutammoniak nach peroraler Proteinzufuhr. Untersuchungen bei Gesunden und bei Patienten mit Leberzirrhose
Klin. Wschr. 43: 382, 1965

49. KNAUFF, H. G.; MAYER, G.; DRÜCKE, F.;
Studien zur Verwertung parenteral zugeführter AS-lösungen
Klin. Wschr. 44. Jahrg. Heft 15, S. 929-943, 1966

50. KNAUFF, H. G.; SCHABERT, P.;
Zur quantitativen Aminosäurebestimmung in Körperflüssigkeiten und Organextrakten nach Elutionschromatographie an Ionenaustauschersäulen mit automatischer Registrierung der Ergebnisse
Klin. Wschr. 38. Jahrg. Heft 23, S. 1206-1212, 1960

51. MAYER, G.; H. G. KNAUFF; B. MILLER; H. SCHMIDT; I. STAIB;
Beeinflußbarkeit der Stickstoffbilanz durch eine verschiedene Zusammensetzung parenteral verabreichter Aminosäurelösungen bei Frischoperierten
Klin. Wschr. 47, 1275-1279, 1969

52. MILLER, B.; H. G. KNAUFF; G. BAUTZ;
Über den Einfluß verschiedener Calorienträger (Glucose, Fructose, Fett) auf die Utilisation parenteral zugeführter Aminosäuren
Res. exp. Med. 162: 243-256, 1974

53. MILLER, B.; H. G. KNAUFF; G. MAYER; W. SCHOLL;
Das Verhalten der Plasmaaminosäuren bei parenteraler Ernährung mit verschiedenen Aminosäurelösungen
Res. exp. Med. 162: 109-124, 1974

54. MÜLLER, W. A.; G. R. FALOONA; R. H. UNGER;
The effect of alanine on glucagon secretion
J. Clin. Invest. 50: 2215-2218, 1971

55. MÜLLER, W. A.; G. R. FALOONA; E. AGUILAR-PARADA et all
Abnormal alpha cell function in diabetes response to carbonhydrate and protein ingestion
N. Engl. J. Med. 283: 109-115, 1970

56. MÜLLER, W. A.; G. R. FALOONA; R. H. UNGER;
The influence of the antecedent diet upon glucagon and insulin secretion
N. Engl. J. Med. 285: 1450-1454, 1971

57. NASSET, E. S.;
Amino acid homeostasis in the gut lumen and its nutritional significance
World Rev. Nutr. Diet. 14: 134-153, 1972

58. NOELLE, H.;
24. Nährlösungen
Langenb. Arch. Chir. 332, 1972

59. ÖZALPH, I.; V. R. YOUNG; J. NAGCHAUDHURI; K. TONSTIRIN; N. S. SCRIMSHAW;
Plasma amino acid response in young men given diets devoid single essential amino acids
J. Nutr. 102: 1147-1158, 1972

60. OGILERIE, R. F.;
Sugar tolerance in obese subjects, a review of sixty-five cases
Q. J. Med. 4: 345-358, 1965

61. OHNEDA, A.; E. AG.-PARADA; A. M. EISENTRAUT; R. H. UNGER;
Control of pancreatic glucagon secretion by glucose
Diab. 18: 1, 1969

62. OHNEDA, A.; E. AG.-PARADA; A. M. EISENTRAUT; R. H. UNGER;
Characterization of response of circulating glucagon to intraduodenal and intravenous administration of amino acids
J. Clin. Invest. 47: 2305, 1968

63. OWEN, O. E.; P. FEHLIG; A. P. MORGAN; J. WAHREN; G. F. CAHILL;
Liver and kidney metabolism during prolonged starvation
J. of Clin. Invest. 48: 574-583, 1969

64. PERRY, T. L.; S. HANSEN;
Technical pitfalls leading to errors in the quantitation of plasma amino acids
Clin. Chim. Acta 25: 53-58, 1969

65. RAPTIS, S.; H. C. DOLLINGER; K. E. SCHRÖDER; M. SCHLEYER; G. ROTHENBUCHNER; E. F. PFEIFFER;
Differences in insulin, growth hormone and pancreatic enzyme secretion after intravenous and intraduodenal administration of mixed amino acids in man
The New Engl. J. of Med. June 7, 1973; 1199-1201

66. REID, J. M.;
Some aspects of parenteral nutrition
Brit. J. of Anaesth. 45: 963-967, 1973

67. RICHARD, L. LANDAU; K. LUGIBIL;
The effect of progesterone on the concentration of plasma amino acids in man
Metabolism 16: 1114, 1967

68. RICHARD, R. GRANBERG; K. A. WALSH; R. A. BRADSHAW;
Increased output and accelerated analysis time with the automatic amino acid analyzer
Analyt. Bioch. 30: 454-464, 1969

69. RICHARDS, P.; B. J. HOUGHTON; C. L. BROWN; E. THOMPSON;
Synthesis of phenylalanine and valine by healthy and uraemic men
The Lancet Jul. 17, 128-133, 1971

70. SCHENK, K. E.;
Sondenkost und parenterale Ernährung in der inneren Medizin
Med. Klin. 67: Nr. 34, 1063-1069, 1972

71. SEYDEL, H.; R. VOIGT;
Zur Stabilität von Aminosäureinfusionslösungen
Pharmazie 27: 460-466, 1972

72. SHILS, M. E.;
Guidelines for total parenteral Nutrition
JAMA, June 26, Vol. 220, No 13, 1972

73. SPACKMAN, D. H.; W. H. STEIN; S. MOORE;
Automatic recording apparatus for use in chromatography of amino acids
Anal. Chem. 30: 1190-1206, 1958

74. UNGER, R. H.; E. AGUILAR-PARADA; W. A. MÜLLER;
A. M. EISENTRAUT;
Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects
J. of Clin. Invest. Vol. 49: 837-848, 1970

75. UNGER, R. H.; A. OHNEDA; VALVODE, A.; A. M. EISENTRAUT;
J. EXTON;
Characterisation of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose
J. Clin. Invest. 47: 48, 1968

76. UNGER, R. H.; A. OHNEDA; E. AGUILAR-PARADA;
A. M. EISENTRAUT;
The role of aminogenic glucagon secretion in blood glucose homeostasis
J. Clin. Invest. 48: 810, 1969

77. UNGER, R. H.; L. L. MADISON; W. A. MÜLLER;
A. M. EISENTRAUT;
Abnormal alpha cell function in diabetes response to insulin
Diab. 21: 301-307, 1972

78. WAHREN, J.; P. FEHLIG; E. CERASI et all;
Splanchnic and peripheral glucose and amino acid

metabolism in diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 51: 1870-1878, 1972

79. WENZEL, M.;
Säuren-Basen-Parameter bei postoperativer Infusionstherapie
Zschr. für Ernährungswissensch. Bd. 12 Heft 1,

80. WHITEHEAD, R. G.; G. A. O. ALLEYNE;
Pathophysiological factors of importance in protein-calorie malnutrition
Brit. Med. Bull. 28: 72, 1972

81. WISE, J. K.; HENDLER, R.; FEHLIG, P.;
Evaluation of alpha cell function by infusion of alanine in normal, diabetic and obese subjects
N. Engl. J. of Med. Vol. 288: No 10, 487-490, 1973

82. WISE, J. K.; FEHLIG, P.; HENDLER, R.;
Glucagon secretion in obesity
The Lancet Apr. 28, 922-923, 1973

83. WISE, J. K.; HENDLER, R.; FEHLIG, P.;
Obesity, evidence of decreased secretion of glucagon
Science 178: 513-514, 1972

84. WOODSIDE, K. H.; MORTIMORE, E.;
Suppression of protein turnover by amino acids in the perfused rat liver
J. of Biol. Chem. 247: No 20, 6474-6481, 1972

85. WRETLIND, A.;
Modern principles of the use of fat emulsions in parenteral nutrition
Zschr. für Ernährungswissensch. 13: 27-37, 1972

86. ZIMMERMANN-TELSCHOW, H.; L. HERBERY; F. A. GRIES; H. BETLIGE; H. ZIMMERMANN;
Über die Veränderung von Aminosäuren, Blutzucker, Glucocoticoiden, Freien-Fettsäuren und freiem Glycerin im Plasma nach Insulininjektion mit und ohne Infusion von Aminosäuren
Klin. Wschr. 47: 651, 1969

---

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. G. Knauff für die Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. med. H. Gerdes für die Übernahme des Correferates danken.

Herrn Dr. med. G. Himmelmann danke ich für seine bereitwillige und ausdauernde Mitarbeit bei der Durchführung der statistischen Berechnungen, die ohne seine Hilfe kaum möglich gewesen wären.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. L. Hausmann für die radioimmunologischen Insulinbestimmungen danken, die er freundlicherweise für die vorliegende Arbeit übernommen hat.

Besonders danken möchte ich der Medizinisch-Kaufmännischen-Assistentin, Fräulein Erika Schall, die durch ihre fleißige und exakte Mitarbeit bei den Aminosäureanalysen eine wertvolle Hilfe war.

Herrn Dupke danke ich für die Anfertigung der graphischen Darstellungen, die er nach meinen Entwürfen angefertigt hat und Herrn Dietz danke ich für die freundliche Durchführung der fotografischen Arbeiten.

# L E B E N S L A U F

Am 20. November 1949 wurde ich in Ewersbach/Dillkreis als Sohn des Modellschlossermeisters Emil Koch und seiner Ehefrau Ilse, geb. Junker, geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Ewersbach und wechselte anschließend auf das Gymnasium in Dillenburg über, wo ich den sprachlich-naturwissenschaftlichen Zweig durchlief. Am 25. Juni 1968 bestand ich an dieser Schule die Reifeprüfung.

Im April 1969 wurde ich zur Bundeswehr einberufen, wo ich im Sanitätsdienst eingesetzt war und die ich Ende Februar 1971 wieder verließ.
Im Sommersemester 1971 begann ich mein Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg a.d. Lahn.
Im Mai 1971 trat ich als Sanitätsoffiziersanwärter wieder in die Bundeswehr ein und setzte mit deren Unterstützung mein Studium in Marburg fort.
Dort bestand ich am 6. April 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 7. September 1973 die ärztliche Vorprüfung.
Während meines klinischen Studiums famulierte ich in der Inneren Medizin.

Am 15. August 1977 bestand ich in Marburg das medizinische Staatsexamen.

Seit dem 1. Oktober 1977 bin ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung im Kreiskrankenhaus in Dillenburg tätig.

Marburg a.d. Lahn, den 24. Januar 1978

Meine akademischen Lehrer waren die
Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Baltzer, Barthelmei, Bode, Buchholz, Daume, Dittrich, Dombrowski, Egbring, Eißner, Eschenbach, Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes, Golenhofen, Graul, Grundner, Haberich, Hammelmann, Hardewig, Havemann, Hensel, Hering, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Ihm, Jakob, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Klein, Kleinsasser, Knauff, Koransky, Koch, Kuni, Lange, Lauer, Lehmann, Ludwig, Lütcke, Maroske, Martini, Massarat, Neurath, Oepen, Petry, Portig, Pots, Riecken, Rodeck, Schachtschabel, Schaumlössel, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schweckendiek, Schwick, Seifart, Siegrist, Sodomann, Straub, Sturm, Uhlraik, Welge-Lüssen, Wesemann, Willenbockel.

---